Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. Walter K l e y

ZUR ANTIBIOTIKA-THERAPIE DER AKUTEN STREPTOKOKKEN-PHARYNGITIS

- eine Übersicht der Fachliteratur -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Jürgen Meßner
aus Coburg

Würzburg, den 24. Januar 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0055

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. Walter K l e y

ZUR ANTIBIOTIKA-THERAPIE DER AKUTEN STREPTOKOKKEN-PHARYNGITIS

- eine Übersicht der Fachliteratur -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Jürgen Meßner
aus Coburg

Würzburg, den 24. Januar 1980

Referent:	Professor Dr.med. W. Kley
Korreferent:	Priv.Doz. Dr.med. W. Richter
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINFÜHRUNG	1
2.	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER AKUTEN PHARYNGITIS	3
2.1.	Bakterien	4
2.2.	Carrier	5
2.3.	Viren	5
3.	KLINIK DER AKUTEN PHARYNGITIS	8
4.	ANTIBIOTIKATHERAPIE BEI STREPTOKOKKEN-INFEKTIONEN	13
4.1.	Vorbemerkungen	13
4.2.	Antibiotika mit Zellwandsynthesehemmung	16
4.2.1.	Penicilline	16
4.2.2.	Cephalosporine	18
4.3.	Antibiotika mit Proteinsynthesehemmung	19
4.3.1.	Tetrazykline	19
4.3.2.	Makrolide (Erythromycine)	19
4.3.3.	Lincomycine	20
4.4.	Sulfonamide und Trimethoprim	20
4.5.	Allgemeine Behandlungsrichtlinien der akuten Oropharyngitis	21
5.	PROBLEMSTELLUNG	23
6.	MATERIAL UND METHODIK	24

Seite

7. ERGEBNISSE 27

7.1. Untersuchungsgut 27

7.2. Antibiotikatherapie 30

7.2.1. Dauer und Dosis der Antibiotikatherapie 30

7.2.2. Unerwünschte Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie 31

7.2.3. Zeitdauer zwischen Erkrankung und Behandlungsbeginn 33

7.2.4. Symptome und Befund 33

7.2.5. Temperaturverhalten unter Antibiotikatherapie 34

7.2.6. Komplikationen 36

7.2.7. Negative bakteriologische Abstrichergebnisse 36

7.2.8. Positive Abstrichergebnisse während und nach der Therapie (Rückfallintervalle) 39

7.2.9. Rezidivbehandlung 42

7.2.10. Dosisabhängige Abstrichergebnisse von Penicillin V und Penicillin G 43

7.2.11. Dosisabhängige Wirksamkeit der Penicillintherapie 45

7.2.12. Antistreptolysintiter 47

7.2.13. Streptokokkentypisierung 48

7.2.14. Penicillinase-produzierende Staphylokokken 50

7.2.15. Keimträger als Kontaktpersonen 51

8. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN 52

LITERATURVERZEICHNIS I - XI

1. EINFÜHRUNG

Infektionen der oberen Luftwege zählen zu den häufigsten Erkrankungen des Menschen, und sehr oft ist der Rachen mitbeteiligt oder alleiniger Ort dieser Infektionen. So entfallen 75 % der Gesamtmorbidität der Bevölkerung auf Entzündungen des Respirationstraktes (57).

Das Hauptsymptom "Halsschmerzen", das den Patienten zum Arzt führt, kann jedoch Ausdruck sehr unterschiedlicher Erkrankungen sein wie z.B. Pharyngitis, Angina und chronische Tonsillitis oder eine Mitreaktion des Pharynxgewebes als Hauptmanifestation bei Mononucleosis infectiosa und Diphtherie und als Teilmanifestation bei verschiedenen anderen Erkrankungen wie Masern, Poliomyelitis, Windpocken und Blutsystemkrankheiten.

Noch bedeutend umfangreicher als die differentialdiagnostischen Überlegungen ist jedoch das Erregerspektrum, das die Schluckbeschwerden und das Kratzen und Brennen im Rachen hervorrufen kann. Vor allem bei der akuten Oropharyngitis, auf die sich diese Arbeit beschränkt, ist eine Vielzahl von Erregern bekannt, und daraus resultieren die sehr unterschiedlichen Therapieempfehlungen.

Da speziell die durch Streptokokken hervorgerufene Entzündung der oberen Luftwege schwere Komplikationen verursachen kann, wird von vielen Autoren eine Antibiotikatherapie befürwortet (15, 61). Es ist deshalb Ziel dieser Arbeit, die Antibiotikatherapie der akuten Streptokokkenpharyngitis in einer Übersicht aus der Fachliteratur darzustellen.

Der Rachen (Pharynx) ist eine muskuläre Halbrinne, die einen gemeinsamen Vorraum für Luft- und Speiseröhre bildet. Entsprechend der nach vorne offenen drei großen Verbindungsstraßen teilt man den Pharynx in 3 Etagen ein:

1) Der Nasopharynx hat in den beiden Choanen Verbindung zur Nasenhöhle und reicht bis zum weichen Gaumen. Die Schleimhaut trägt Flimmerepithel.

2) Der Oropharynx (= Mesopharynx) reicht von der Uvula bis zum oberen Rand der Epiglottis und steht durch den Isthmus faucium (= Rachenenge) mit der Mundhöhle in Verbindung. In ihm liegt zwischen den Gaumenbögen die Gaumenmandel (Tonsilla palatina).

3) Der Hypopharynx beginnt am Oberrand der Epiglottis und geht hinter dem Ringknorpel am Oesophagusmund in die Speiseröhre über. Er ist wie der Oropharynx von Plattenepithel ausgekleidet.

Das gesamte am Eingang des Luft- und Speiseweges ausgebildete lymphatische Gewebe bezeichnet man als lymphatischen Rachenring, und es besitzt eine immunologische Bedeutung bei der Infektabwehr. Besonders das in den Tonsillen angehäufte lymphoepitheliale Gewebe hat die Aufgabe der Lymphozyten- und Plasmazellenbildung und der Antikörperproduktion, weshalb man ihm zumindest für die ersten Lebensjahre eine wichtige Rolle im Rahmen der stillen Feiung des Organismus zuschreibt. Aber auch in der Diskussion über Herd und Herdkrankheiten wird das lymphatische Gewebe der Tonsillen als möglicher fokaler Herd angesehen, der eine pathogenetische Bedeutung u.a. für das rheumatische Fieber, die Glomerulonephritis und die Endomyocarditis besitzt (47).

2. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER AKUTEN PHARYNGITIS

Die Pharyngitis acuta ist eine oberflächliche Entzündung der Rachenschleimhaut, die nur in Ausnahmefällen auf die Schleimhautregion des Oropharynx beschränkt bleibt, meist aber auch Nasopharynx und Hypopharynx in das entzündliche Geschehen mit einbezieht. Das lymphatische Gewebe kann insgesamt oder auch nur teilweise beteiligt sein.

Aus der möglichen Mitbeteiligung des lymphatischen Rachenringes ergibt sich die Problematik eines Einteilungsprinzips. So wird im englischen Sprachraum manchmal Pharyngitis als Oberbegriff für Rachenschleimhautentzündung und Tonsillitis gemeinsam verwendet (6).

Wesentlich für die im deutschen, aber auch in der Mehrheit im englischen Sprachraum bestehende Unterscheidung zwischen Pharyngitis und Tonsillitis ist der Teil des entzündlichen Gewebsprozesses, der überwiegend das Krankheitsbild bestimmt.

Unterschiedliche Bedingungen kommen für das Zustandekommen einer akuten Mundrachenentzündung in Frage. Konstitution, Lebensalter, Ernährung, körperliche und psychische Beanspruchung und die spezifische Immunitätslage bestimmen die individuelle Resistenz. Jedoch auch Art, Virulenz und Menge der in das Rachengewebe aufgenommenen Mikroorganismen sind entscheidend für das Entstehen der Oropharyngitis. Der Ansiedlung pathogener Keime wirkt beim Gesunden die physiologische Bakterienflora des Mundrachenraumes als Teil der Körperabwehr entgegen (114).

Zu den wichtigsten Keimen gehören vergrünende (Salivarius-Viridans-Gruppe) und kariogene Streptokokken, Staphylokokken, Corynebakterien, Neisserien, Moraxellen, Milchsäurebakterien und Spirochäten (20). Die fakultativ pathogenen Haemophilus influenzae Stäbchenbakterien können beim Gesunden bis zu 50 % der im Rachenabstrich gefundenen Keime betragen (105).

Jedoch kann dieser Erreger im resistenzgeschwächten Organismus Pharyngitiden hervorrufen, die besonders bei Kindern durch ein Ödem der Epiglottis zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können.

2.1. Bakterien

Als bakterielle Erreger einer akuten Pharyngitis kommen hauptsächlich folgende Keime in Betracht:

- Streptococcus pyogenes (serologische Gruppe A)
- Haemophilus influenzae und H. parainfluenzae (77).

Während diese beiden Erreger die katarrhalische Verlaufsform der Pharyngitis hervorrufen, bewirken die folgenden Bakterien meist eine komplikative Form der akuten Mundrachenentzündung:

- Staphylococcus aureus (Koagulase positiv) (39)
- Diplococcus pneumoniae
- Neisseria gonorrhoeae (72) und N. meningitidis (31)
- Corynebacterium diphtheriae
- Klebsiella (16).

Als spezifische und seltene Keime wären noch zu nennen:

- Treponema pallidum (Lues)
- Mycobacterium tuberculosis (Tbc)
- Mycobacterium leprae (Lepra)
- Actinomyces israeli (Aktinomykose)
- Bacillus anthracis (Milzbrand)
- Francisella tularensis (Tularämie).

Über die Inzidenz von Bakterien als Erreger der Mundrachenentzündung werden recht unterschiedliche Angaben gemacht. So wurden bei 32,3 % (28/87) (24) bzw. 33,4 % (18/54) (50) der Patienten mit einer Infektion der oberen Luftwege pathogene Bakterien im Kulturverfahren gefunden.

Streptokokken der Gruppe A als Erreger des akuten Rachenkatarrhs wurden von anderen Autoren in 13,9 % - 60 % der untersuchten Fälle isoliert (2, 34, 68, 83, 92).

Die Streptokokken lassen sich aufgrund unterschiedlicher spezifischer Kohlenhydratantigene in 13 Gruppen einteilen. Die Gruppenzugehörigkeit läßt nicht nur auf die Pathogenität gegenüber bestimmten Wirtspezies schließen, sondern ermöglicht auch verfeinerte epidemiologische Untersuchungen. Menschenpathogen sind die Gruppen A, C, D, F, G, H, K, L, jedoch ist die Gruppe A die einzige, die beim Menschen Atemwegsinfektionen macht.

Gruppe A kann aufgrund von Proteinantigenen (M- und T-Substanz) weiterhin in 50 - 60 verschiedene serologische Typen unterteilt werden, die alle potentiell pathogen sind, im Zusammenhang mit den sogenannten nicht zu typisierenden Arten. Ausschlaggebend für die Beurteilung der Pathogenität sind neben der immunologischen Gruppeneinteilung das Hämolysevermögen.

2.2. Carrier

Bei der bakteriologischen Untersuchung von gesunden Kindern können häufig hämolysierende Streptokokken A im Rachen gefunden werden. Diese Streptokokkenträger (Carrier) beherbergen folglich den menschenpathogenen Keim ohne daran klinisch erkrankt zu sein. Die Trägerraten mit hämolysierenden Streptokokken sind jedoch sehr wechselnd und saisonbedingt, wie die Untersuchungsergebnisse von 16 % - 93,2 % verdeutlichen (2, 38, 52, 79, 84).

2.3. Viren

Es wird deshalb heute allgemein angenommen, daß die überwiegende Zahl der akuten Pharyngitiden Virusinfekte sind, und die Aufklärung der Zusammenhänge - dank der Forschungsergebnisse der Virologie - hat die Virusgenese vieler katarrhalischer Rachenschleimhautkrankheiten bestätigt.

Unter diesem Gesichtspunkt ist auch der geringe Prozentsatz von nur 3 % bakterieller Erkrankungen bei den akuten Infekten der Luftwege zu sehen (61).

Als potentielle Erreger der akuten Oropharyngitis sind folgende Viren zu nennen:

- Adenoviren
- RS-Virus
- Parainfluenza-Viren
- Myxo-Viren (Influenza)
- Picorna-Viren (Echo, Coxsackie A, Poliomyelitis, Rhino)
- Masern-Virus
- ND-Virus
- Herpes-Viren

Die RS-Virus- und Parainfluenzaviren-Infektionen sind die häufigsten Atemwegserkrankungen bei Kindern (10 % - 16 %) (32), wobei in den ersten beiden Lebensjahren die Pharyngitis überwiegend durch Viren hervorgerufen wird (33, 65).

Wegen des bis heute nur selten geführten Nachweises von Viren bei Infektionskrankheiten der oberen Luftwege, der direkt in der Gewebekultur oder indirekt durch serologische Methoden erfolgen kann, sind meist die Blutbildveränderungen Hinweis auf einen möglichen Virusinfekt. So verursachen Viren in der Regel eine Leukopenie mit relativem Überwiegen der lympho-monozytären Formen, sowie eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Zu erwähnen bleibt noch die Möglichkeit einer Pilzinfektion (Candida) des Rachens mit dem klinischen Bild einer Pharyngitis, wie man sie bei allgemeiner Abwehrschwäche finden kann.

Nichtinfektiöse Ursache einer umschriebenen oder diffusen Schleimhautentzündung des Rachens können exogene Noxen wie z.B. ätzende Dämpfe und Flüssigkeiten oder Verbrühungen und reizende Genußmittel sein.

Die Übertragung der Mikroorganismen auf den Menschen erfolgt durch Tröpfchen-, Staub- oder auch durch Kontaktinfektion und führt bei entsprechender Disposition zur unspezifischen Entzündung der Rachenschleimhaut mit Hyperämie, Aufquellung des Epithels und der Submukosa und Emigration von neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten.

Gewebsreaktion, Dauer und Art des ätiologischen Agens und der zeitliche Verlauf lassen die Rachenschleimhautentzündung in die akute und chronische Pharyngitis unterteilen.

Bei der akuten Pharyngitis stehen die exsudativen Vorgänge ganz im Vordergrund.

Man kennt die katarrhalische Verlaufsform, die meist als seröse Entzündung mit Hyperämie und Ödem beginnt, und an die sich schließlich, bei Streptokokkeninfekten gehäuft, eine eitrige Exsudation anschließt. Gerade bei Virusinfekten entwickeln sich häufig vereinzelt, aneinandergereiht oder gruppiert stehende Bläschen im entzündeten Rachen, die Pharyngitis vesicularis.

Als komplikative Formen bezeichnet man die Pharyngitis hämorrhagica mit petechialen Blutungen und hämorrhagischem Exsudat durch infektiös-toxische Schädigung der kleinen Gefäße und Epithelzellen des Pharynx, wie sie als besonders schwere Verlaufsform der Virusgrippe auftritt.

Tabelle 1: AKUTE PHARYNGITIS

Pathologisch-anatomische Einteilung

I. Katarrhalische Formen

1. Pharyngitis serosa
2. Pharyngitis vesicularis
3. Pharyngitis purulenta

II. Komplikative Formen

1. Pharyngitis hämorrhagica
2. Pharyngitis fibrinosa
3. Pharyngitis ulcerosa-necroticans

Bei Diphtherie kommt es zur Ausbildung von Fibrinbelägen im Pharynx mit dem Bild der Pharyngitis fibrinosa, und bei allgemeiner Abwehrschwäche, Blutkrankheiten und der Mononukleose findet man die ulzerös-nekrotisierende Form der Pharyngitis (Tabelle 1).

3. KLINIK DER AKUTEN PHARYNGITIS

In der Anamnese des Patienten findet man gehäuft Infekte der oberen Luftwege. Beim Erwachsenen stehen die örtlichen Beschwerden ganz im Vordergrund, während das Allgemeinbefinden wenig beeinträchtigt ist. Die Erkrankung beginnt in der Regel mit Parästhesien im Rachenraum wie Trockenheits- und Spannungsgefühl, Brennen und Kratzen, von denen sich der Patient durch häufiges Räuspern zu befreien versucht und die bei vermehrter Sekretion auch Hustenreiz hervorrufen können.

Es treten Schmerzen in Erscheinung, die beim Schlucken an Intensität zunehmen.

Als auffälliger klinischer Befund imponiert bei der akuten Oro-Pharyngitis eine flächenhafte Rötung mit diffuser oder nodulärer Schwellung der Rachenschleimhaut, die im späteren Stadium von einem serösen oder eitrig-schleimigen Sekret bedeckt ist. Eventuell sind auch Petechien oder Bläschen zu finden.

Vorwiegend bei Kindern kommt es auch zur Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Fieber und subjektiven Symptomen wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Nausea.

Temperaturanstieg bis 39°C und mehr und Veränderungen im Blutbild mit Leukozytose, Linksverschiebung und toxischer Granulation der Neutrophilen, verbunden mit beschleunigter BSG, kommen vor allem bei bakteriellen Pharyngitiden vor. Vergrößerte und druckschmerzhafte Lymphknoten im Kieferwinkel und hinter dem M. sternocleidomastoideus scheinen das verläßlichste Zeichen einer Streptokokkenpharyngitis zu sein (48) (Tabelle 2).

Bei der Altersverteilung der Pharyngitis bestehen Unterschiede zwischen der Streptokokkenpharyngitis und der durch andere Erreger hervorgerufenen Rachenentzündung. So sind bei Kindern

Tabelle 2: KLINIK DER PHARYNGITIS
Anamnese und Befunde

I. Anamnese

1. Infekte der oberen Luftwege
2. Parästhesien im Rachenraum
   Trockenheits- und Spannungsgefühl; Kratzen; Brennen; Durst
3. Schluckbeschwerden
4. Räusperzwang
5. Schmerzen (auch ausstrahlend in Ohrregion)
6. Hustenreiz
7. Fieber (vorwiegend bei Kindern)

II. Klinische Befunde

1. Akute Pharyngitis:
   a. Flächenhafte Rötung mit diffuser oder nodulärer Schwellung
   b. Seröses oder eitrig-schleimiges Sekret
2. Chronische Pharyngitis:
   a. Glänzende, lackartige Oberfläche (trocken; firnisartig)
   b. Diffuse oder noduläre Vorwölbung
   c. Viskose bis borkige Auflagerungen

bis 2 Jahren nur 5,6 % der Fälle durch Streptokokken bedingt. Der Altersgipfel für beide ätiologischen Formen liegt zwischen 5 und 9 Jahren, wobei jedoch bei den Streptokokkenerkrankungen 72 % im Gegensatz zu nur 58 % der übrigen Fälle in dieser Altersgruppe zu finden sind (109) (Abbildung 1).

Bei der jahreszeitlichen Verteilung der akuten Pharyngitiserkrankungen sieht man einen deutlichen Gipfel im März und April. Während im Sommer und Herbst die Erkrankungsfälle in beiden Gruppen etwa gleich sind, findet man ein verstärktes Auftreten von Streptokokkenpharyngitiden im Frühjahrsgipfel (96) (Abbildung 2).

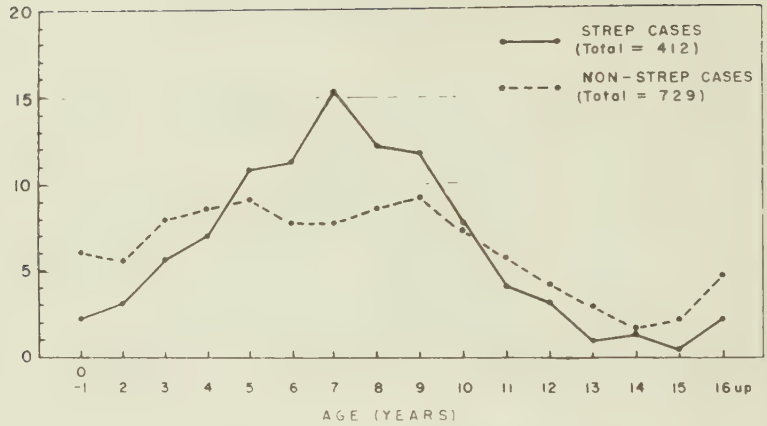

Abb. 1: Altersverteilung der Pharyngitispatienten (nach STILLERMAN et al. 1961 (96))

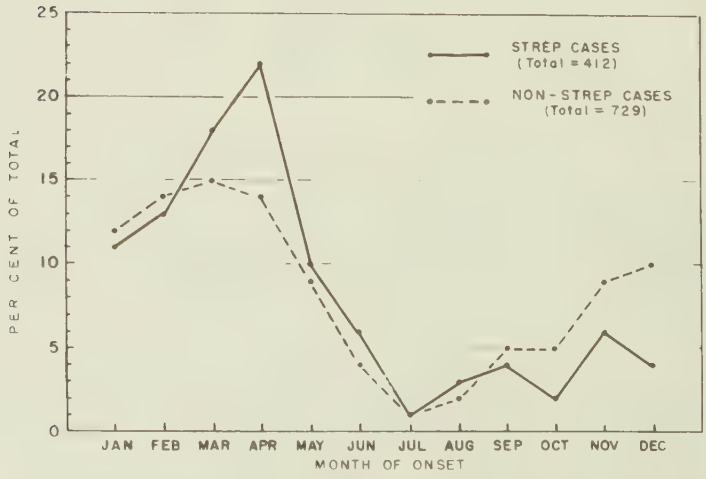

Abb. 2: Jahreszeitliche Verteilung der Pharyngitis-erkrankungen (nach STILLERMAN et al. 1961 (96))

Differentialdiagnostische Erwägungen sind bei der akuten Pharyngitis in der Regel nur bei Kindern insofern wichtig, als die akute entzündliche Oropharyngopathie auch Prodomalerscheinung der Infektionskrankheiten des Kindesalters, wie z.B. Masern, Scharlach, Windpocken oder Mononukleose, sein kann. In diesem Fall kann sich erst im weiteren Verlauf die Diagnose klären.

Wegen der fließenden Übergänge zum Krankheitsbild der Angina besonders bei der Streptokokkenpharyngitis, kann die Abgrenzung beider Krankheitsbilder auch beim Erwachsenen Schwierigkeiten bereiten.

Die akuten Entzündungen des Rachenraumes können zu einer Reihe von Komplikationen führen. Da im Prinzip jede Rachenentzündung ihren Schwerpunkt im Verlauf der Erkrankung von der hauptsächlichen Schleimhautbeteiligung auf die überwiegende Beteiligung des lymphatischen Gewebes verlagern kann, drohen bei der Pharyngitis unter Umständen die gleichen lokalen Komplikationen wie bei der Tonsillitis. Da bei den Viren, als der häufigsten Ursache von Pharyngitiserkrankungen, stets durch die Epithelschädigung die Abwehrmechanismen des Organismus geschwächt werden, kann eine bakterielle Infektion begünstigt werden. Die Erreger der bakteriellen Sekundärinfektion sind in der Mehrzahl der Fälle hämolytische Streptokokken.

Man unterscheidet die eitrigen Komplikationen von den nicht eitrigen Nachkrankheiten im Gefolge von Streptokokkeninfektionen. Durch direkte Fortleitung der Erreger können Nebenhöhlenaffektionen und die Otitis media entstehen.
Als weitere Komplikation kann der Peritonsillarabszeß auftreten, der zwar noch örtlich begrenzt ist, der aber bereits ein weiteres, verhängnisvolles Krankheitsbild in sich birgt, die absteigende Halsphlegmone, die bis ins Mediastinum vordringen kann.

Als mögliche Nachkrankheiten sind die Endocarditis, das rheumatische Fieber und die Nephritis zu nennen. Für diese Krank-

heiten ist der entzündliche Befall des lymphatischen Gewebes mit Streptokokken Vorbedingung. Aber auch der langfristigen Persistenz dieser Erreger im Schleimhautbereich wird ursächlich Bedeutung beigemessen.

Vor dem Auftreten subjektiver Krankheitssymptome geht die stille Sensibilisierung vor sich, die serologisch durch das Vorhandensein sogenannter Antistreptolysine im Serum nachgewiesen werden kann.

Antistreptolysin ist ein Antikörper, der als Antwort auf den antigenen Reiz des Streptokokkentoxins Streptolysin O vom Körper gebildet wird.

4. ANTIBIOTIKATHERAPIE BEI STREPTOKOKKENINFEKTIONEN

4.1 Vorbemerkungen

Seit der Entdeckung der antibakteriellen Wirkung von Penicillinen (1928) und Sulfonamiden (1932) und ihrer Einführung in die Therapie wurden noch weitere Substanzgruppen gefunden, die heute bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten von großer Bedeutung sind. Soweit sie bei der Therapie von Streptokokkeninfektionen eingesetzt werden, sollen sie hier Erwähnung finden.

Antibiotika gehören zu den wenigen Medikamenten, mit denen die Krankheitsursache selbst bekämpft werden kann. Im Gegensatz zu vielen anderen Therapieformen sind mit der antibakteriellen Chemotherapie echte Heilungen möglich.

Bei der Chemotherapie bakterieller Infektionen müssen die antibakteriellen Wirkstoffe an den Ort des Krankheitsgeschehens gelangen, wo sich der Makroorganismus bereits mit Hilfe seiner unspezifischen und spezifischen, humoralen und zellulären Abwehrmechanismen gegen die Infektionserreger zur Wehr setzt. Entscheidend für die Wirkungsintensität in vivo ist die tatsächlich erreichbare Konzentration im Gewebe, die aus den spezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften des Medikaments und örtlichen Besonderheiten resultiert.

Bei einer Reihe von Chemotherapeutica ist ihr Angriffspunkt im Stoffwechsel und Enzymsystem der Mikroorganismen aufgeklärt. Verschiedenste Möglichkeiten sind gegeben. Es kommt entweder zu einer Hemmung der Zellwandsynthese (Penicilline, Cephalosporine), zu einer Störung der Proteinsynthese (Tetrazykline, Erythromycine, Lincomycine) oder zu einer Verdrängung von Metaboliten und somit einer Hemmung intermediärer Stoffwechselreaktionen (Sulfonamide) (Tabelle 3).

Tabelle: EINTEILUNG DER GEBRÄUCHLICHSTEN ANTIBIOTIKA
- Übersicht -

I. ß - LAKTAM ANTIBIOTIKA

a. Penicilline (6-Aminopenicillansäure)
b. Cephalosporine (7-Aminocephalosporansäure)

II. TETRAZYKLINE

III. CHLORAMPHENICOL

IV. AMINOGLYKOSID ANTIBIOTIKA (STREPTOMYCINE)

V. POLYPEPTID ANTIBIOTIKA

VI. MAKROLIDE

VII. a. Lincomycin
b. Clindamycin
c. Fusidinsäure, Novobiocin, Vancomycin, Rifampicin, Refamycin, Fucidine u.a.
d. Sulfonamide

Tabelle 3

Der jeweilige Wirkungsmechanismus bewirkt zwei verschiedene Wirkungstypen. So können proliferierende Keime durch Medikamente, die die Proteinsynthese stören, nicht abgetötet, sondern nur in ihrer Vermehrung gehemmt werden (Bakteriostase). Das heißt, eine Proliferation kann wieder einsetzen, wenn das wirksame Agens entzogen wird.

Anders verhält es sich bei den Chemotherapeutika, die die Bakterienzellwand verändern. Diese können bei ausreichender Konzentration zum Absterben der Erreger führen (baktericider Wirkungstyp).

Unter Chemoresistenz versteht man die Unempfindlichkeit einer Erregerart für einen bestimmten Wirkstoff. Diese kann natürlich vorhanden sein, d.h. die betreffende Spezies ste außerhalb des Wirkungsspektrums des Wirkstoffs, oder erworben worden sein. Letzteres kommt bei den hier interessierenden Streptokokken nur sehr selten vor (weniger als 1 %), jedoch kann prinzipiell jede Chemotherapie durch den ausgeübten Selektionsdruck zur Vermehrung resistenter Mutanten bei anderen Keimen führen.

Die zur Resistenzentwicklung führenden, primär genetischen Mechanismen bewirken neue biochemische Eigenschaften der Bakterien. So kann eine enzymatische Inaktivierung von Penicillinen durch Penicillinase produzierende Staphylokokken erfolgen. Tetrazykline und Sulfonamide können durch eine reduzierte Zellpermeabilität der resistenten Mutanten unwirksam werden (51).

Der Erfolg einer Chemotherapie hängt ganz wesentlich von dem Funktionieren der körpereigenen Infektabwehr ab. Die Medikamente können zwar die Vermehrung der Erreger hemmen oder diese unter günstigen Bedingungen sogar abtöten, die Beseitigung der Zellen und Zelltrümmer bleibt aber stets dem Organismus überlassen. Insofern kann die Chemotherapie nicht mehr als eine die Körperabwehr unterstützende Maßnahme sein, welche beim Versagen des Immunsystems gewöhnlich zu keinem Therapieerfolg führt.

In diesem Zusammenhang muß auch der mögliche Einfluß der Chemotherapie auf die spezifische Antikörperbildung erwähnt werden. Mikroorganismen stimulieren bei Infektionskrankheiten das Immunsystem unter Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern, die die Basis der spezifischen Immunität bilden. Mit Abbrechen dieses Stimulus der Antikörperbildung durch eine Chemotherapie infolge der Elimination der Erreger ist die Möglichkeit einer Zweitinfektion durch den gleichen Erreger eher gegeben, als wenn eine Infektionskrankheit durchgestanden wird. Diese erhöhte Rezidivgefahr ist von mehr theoretischem Interesse.

Wichtiger scheint der negative Einfluß der Chemotherapie auf die physiologische Keimflora von Haut und Schleimhäuten zu sein, denn die Wirkstoffe können eine Störung dieses ökologischen Gleichgewichts bewirken. Es kann zum Überwuchern mit pathogenen Keimen und den daraus resultierenden Gefahren einer Sekundärinfektion kommen (18).

4.2. Antibiotika mit Zellwandsynthesehemmung

Wachsende Bakterien, wie sie bei einer akuten bakteriellen Infektion vorliegen, benötigen zur Querteilung (= Vermehrung) neue Zellwandsubstanzen. Unter der Einwirkung der Zellwandsynthesehemmer (Penicilline und Cephalosporine) wächst das bakterielle Zytoplasma weiter, es wölbt sich, umgeben von der Zytoplasmamembran, durch Zellwanddehiszenzen hervor, und da eine Zweiteilung ausbleibt, entsteht ein fast kugeliges Gebilde, der Sphäroplast, der Reste der Zellwand trägt. Diese unphysiologisch großen Zellen sind osmotisch außerordentlich fragil, und durch eine Störung des Stoffaustausches kommt es zum Zelltod (Lyse) (113). Molekularbiologisch wird die Wirkung der Beta-Laktam-Antibiotika als Mureinsynthesehemmung aufgefaßt: der Zusammenbau der spezifischen, nur in bakteriellen Zellwänden (nicht in tierischen oder menschlichen Zellen) vorkommenden Gerüstsubstanz Murein wird durch Transpeptidasehemmung verhindert. Das Fehlen des Murein in menschlichen Zellen ist auch ein Grund für die geringe Toxizität der Beta-Laktam-Antibiotika.

4.2.1. Penicilline

- Benzylpenicillin muß parenteral appliziert werden, zeigt eine kurze Halbwertszeit, und der Gewebespiegel in der Rachenschleimhaut beträgt etwa 25 % des Serumwertes.
- Depotpenicilline (Procain- und Benzathin-Penicillin G) finden vor allem bei der Langzeitbehandlung des rheumatischen Fiebers Verwendung und bei der ambulanten Behandlung

von unzuverlässigen Patienten. Zum schnelleren Wirkungseintritt können sie mit Benzylpenicillinen kombiniert verabreicht werden. Eine Kombination aus Depotpenicillinen bringt keine Vorteile (76).

- Oral-Penicilline (Penicillin V) sind säurestabil und werden im Magen-Darmtrakt zu etwa 50 % resorbiert. Die orale Verabreichung ist für den Patienten weniger belastend und besonders gut bei ambulanter Therapie geeignet, bringt aber die Gefahr einer Störung der physiologischen Darmflora mit sich.
  Günstig ist die relativ niedrige Allergisierungsrate, und als nachteilig ist die unsichere Resorption bei Magen-Darm-Störungen anzusehen. Die Oralpenicilline sind vor allem bei leichteren Erkrankungen mit hochempfindlichen Keimen wie der Streptokokkeninfektion des Rachens indiziert.

- Penicillinasefeste Penicilline (Cloxacillin) haben bei Streptokokkeninfekten nur etwa 10 % der Wirkungsintensität von Penicillin G. Die Anwendung dieser Penicilline sollte deshalb auf Infektionen durch penicillinasebildende Staphylokokken beschränkt sein.

- Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxycillin, Ciclacillin) besitzen ein breiteres Wirkungsspektrum, haben aber gegen Streptokokken nur 25 % bis 50 % der Wirkungsintensität von Penicillin G. Amoxycillin und Ciclacillin werden besser nach oraler Gabe resorbiert als Ampicillin (69). Aminopenicilline sind vor allem bei Pharyngitiden durch Haemophilus influenzae indiziert (Tabelle 4). Als Nebenwirkung können bei Penicillintherapie allergische Reaktionen mit einer Häufigkeit bis zu 10 % der behandelten Fälle auftreten. Jedoch ist häufig ein ursächlicher Zusammenhang nur zu vermuten (91).

Tabelle: Einteilung der Antibiotika I

- PENICILLINE -

1. Benzylpenicilline:
   a. reines Penicillin G
   b. Depot-Penicillin G: (Procain-Penicillin G, Clemizol-Penicillin G, Benzathin-Penicillin G)
2. Oral-Penicilline
   a. Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)
   b. Phenoxyäthylpenicillin (Phenethicillin)
   c. Phenoxypropylpenicillin (Propicillin)
3. Penicillinasefeste Penicilline
   a. Dimethyloxyphenylpenicillin (Methicillin)
   b. Methylphenyl-iso-oxazolylpenicillin (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin)
4. Breitspektrum-Penicilline
   a. α-Aminobenzylpenicillin (Ampicillin)
   b. Ampicillin-Analoga: Amoxycillin, Pivampicillin, Ciclacillin, Azidocillin, Epicillin, Hetacillin u.a
   c. Carbenicillin
5. Penicillin-Kombinationspräparate

Tabelle 4

4.2.2. Cephalosporine

Diese mit den Penicillinen nahe verwandten Antibiotika zeigen wie jene eine hohe antibakterielle Wirksamkeit gegen Streptokokken. Es gibt Präparate zur parenteralen und oralen Anwendung, die beide eine hohe Penicillinasefestigkeit besitzen. Es können die gleichen Nebenwirkungen wie bei den Penicillinen auftreten, jedoch seltener. Zu beachten ist eine mögliche Kreuzallergie mit den Penicillinen, die in etwa 10 % der Fälle auftreten kann.

4.3 Antibiotika mit Proteinsynthesehemmung

Auch in Bakterien läuft die Proteinsynthese an morphologisc organisierten kleinsten Einheiten, den Ribosomen, ab. Bakterielle Ribosomen sind nur wenig kleiner als menschliche und liegen, weil die Bakterienzelle kein endoplasmatisches Retikulum besitzt, frei im Zytoplasma.

Tetrazykline, Erythromycine und Lincomycine bewirken bei wachsenden Bakterienzellen ein Sistieren der Proteinsynthese durch Beeinträchtigung der Ribosomenfunktionen.

4.3.1. Tetrazykline

Sie sind durch ein besonders breites Spektrum mit Wirksamkeit gegen viele, auch seltenere Erreger wie Chlamydien, sporenlose Anaerobier und andere ausgezeichnet. Streptokokken sind gegen Tetrazykline empfindlich, jedoch kann bei 1 - 5 % der A-Streptokokken Resistenz auftreten. Tetrazykline werden bevorzugt oral appliziert und können in ihrer Resorption durch Komplexbildung mit Calciumionen beeinträchtigt werden. Als Nebenwirkungen treten gastrointestinale Störungen, Leberschäden, Photodermatosen und durch Einlagerung der Substanz in das fetale und kindliche Skeletsystem Zahnschäden auf. Als Kontraindikationen sind deshalb die 2. Hälfte der Schwangerschaft, Myasthenia gravis und Leberschäden aufzufassen. Auch sollten Tetrazykline nicht bei Kindern unter 6 Jahren zur Anwendung kommen.

4.3.2. Makrolide (Erythromycine)

Diese werden bei oraler Gabe der säurestabilen Ester ausreichend resorbiert. Als Nebenwirkung sind gastrointestinale Reizerscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen anzutreffen. Als besonders ernste Komplikation ist die intrahepatische Cholestase anzusehen, die nur bei der Behandlung mit Erythromycin-Estolat beschrieben wird und im allgemeinen reversibel ist (55, 60).

Als Hauptnachteil ist die relativ rasche Resistenzentwicklung zu betrachten, weshalb diese Präparate nur für eine kurzfristige Anwendung empfohlen werden. Der Wirkungsschwerpunkt liegt bei den grampositiven Keimen, weshalb sie in der Therapie der Streptokokkenerkrankungen besonders bei Penicillin- und Cephalosporinallergie eingesetzt werden können.

4.3.3. Lincomycine

Lincomycin und Clindamycin zeigen bei oraler Gabe im nüchternen Zustand gute Resorption und gute Gewebsdiffusion (75 %). Auch bei diesen Antibiotika sind gastrointestinale Störungen die hauptsächlichen Nebenwirkungen, in seltenen Fällen werden auch Allergien beobachtet.

Indikationen sind schwere Infektionen durch grampositive Staphylokokken und Streptokokken, wenn die Anwendung von Penicillinen nicht möglich oder sinnvoll ist. Im übrigen ist die Gefahr einer Resistenzentwicklung geringer als bei den Erythromycinen.

4.4. Sulfonamide und Trimethoprim

Diese Medikamente sind in ihrer Wirkung durch einen kompetitiven Antagonismus mit lebenswichtigen Stoffwechselfaktoren gekennzeichnet. Über eine Blockierung der Dihydrofolsäuresynthese, bedingt durch strukturelle Ähnlichkeit der Sulfonamide mit einem ihrer Teilstücke, der p-Aminobenzoesäure, kommt es zu einem Coenzymmangel, der zur Blockade von Purin- und Proteinsynthese führt. Trimethoprim greift ebenfalls in dieser Synthesekette ein, wodurch eine verstärkte und zuverlässigere Wirkung als bei alleiniger Sulfonamidanwendung entsteht.

Allergische Hautreaktionen, Nierenschädigung und Blutbildveränderungen werden beschrieben. Nachteilig ist die Inaktivierung durch Eiweiß sowie eine zunehmende Erregerresistenz, die auch bei den Streptokokken beobachtet wird.

4.5. Allgemeine Behandlungsrichtlinien der akuten Oropharyngitis

Da die Mehrzahl der Mundrachenentzündungen durch Viren hervorgerufen wird und bei Viruskrankheiten gegenwärtig noch keine kausale Therapie möglich ist, wird man sich zunächst auf symptomatische Maßnahmen beschränken müssen (15). Ist das Allgemeinbefinden durch die Erkrankung gestört, hilft Bettruhe für 1 - 2 Tage, um die akute Symptomatik zu bessern. Tritt Fieber auf, können Antipyretika und Analgetika wie Acetylsalicylsäurepräparate verabreicht werden. Gurgeln mit Kamillentee oder leicht desinfizierenden Mitteln und Adstringentien wird vom Patienten als lindernd empfunden. Jedoch gelangen diese Lokaltherapeutika nicht immer an den Ort der Entzündung, und da sie darüber hinaus einen zu geringen Kontakt haben, werden häufig oral wirksame Tabletten vorgezogen (41).

Aber auch abschwellende Nasentropfen und Inhalationen mildern die Beschwerden bei vermehrter Schleimsekretion. Bei entsprechender Symptomatik finden auch Expektorantien und Antitussiva Anwendung. Im übrigen wird man der ausgeprägten Selbstheilungstendenz vertrauen können (29a).

Neben diesen symptomatischen Maßnahmen ist bei bakteriellen Infektionen des Rachens zusätzlich eine Antibiotikatherapie möglich (Tabelle 5).
Dabei sind jedoch einige wichtige allgemeine Kriterien zu beachten.

Im Hinblick auf mögliche Komplikationen und Nachkrankheiten ist bei Streptokokkeninfekten prinzipiell die Antibiotikatherapie indiziert. Vor Therapiebeginn sollte aber ein Erregernachweis und eine Sensibilitätstestung durchgeführt werden. Wegen der Kosten dieser zeitaufwendigen Untersuchungen und der damit verbundenen Therapieverzögerung ist dieses Ideal nicht immer zu verwirklichen. Unter Beachtung von Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen sollte das bestgeeignete

Tabelle 5: GRUNDZÜGE DER PHARYNGITIS - THERAPIE

I. Akute Rachenentzündung

1. Abschwellende Nasentropfen
2. Inhalationen
3. Adstringentien; Desinfizienzien
4. Antibiotika
   (nur bei: akuter Sino-pharyngo-laryngitis/ Tonsillitis)

II. Chronisch-rezidivierende Rachentzündung

1. Langzeitinhalation
2. Spülbehandlungen
3. Mukolytika (Expektorantien)
4. Operative Sanierung der oberen Luftwege
   z. B. Adenektomie
   Nasenseptumkorrektur
   Nebenhöhlenoperation
5. Cryotherapie, Elektrotherapie, Akupunktur, Antiallergica, Lokalanästhetika, Gammaglobuline, Proteasen (Vorschläge aus der Literatur!)

Antibiotikum in ausreichender Dosierung gegeben werden. Der Therapieerfolg sollte durch klinische Beobachtung, bakteriologische Abstriche nach Therapieende und bei Streptokokkenerkrankungen durch Verlaufsbeobachtungen des ASL-Titers kontrolliert werden.

Der Antistreptolysintiter sagt aus, bis zu welcher Titerhöhe ein Patientenserum die hämolysierende Wirkung einer standardisierten Menge Streptolysin aufzuheben (neutralisieren) vermag.
Antistreptolysintiter, die niedriger sind als 1 : 200, gelten als normal. Wie bei allen serologischen Untersuchungen ist auch hier ein Antikörperanstieg von besonderer diagnostischer Bedeutung.

Heute können noch weitere Antikörperphänomene gegen Enzyme von A-Streptokokken nachgewiesen werden, wodurch die diagnostische Ausbeute wesentlich höher als bei alleiniger Bestimmung des Antistreptolysintiters wird (26, 37, 48).

5. PROBLEMSTELLUNG

Wie schon aus den Vorbemerkungen und ihren tabellarischen Zusammenstellungen (NAUJOKS u. ROMEN 1978, NAUJOKS 1979)*) ersichtlich wurde, ist das Krankheitsbild der Pharyngitis sowohl in Ätiologie und Klinik, wie auch in der Therapie und den damit zusammenhängenden Fragen ein recht vielschichtiges medizinisches Problem.

Die hohe Morbidität dieser Erkrankung unterstreicht die Bedeutung, die ihr von ärztlicher Seite zugemessen werden muß. Wegen der verschiedenen Standpunkte im Hinblick auf Indikationen und Therapieempfehlungen soll kritisch zur Antibiotikatherapie der akuten Streptokokkenpharyngitis Stellung genommen werden. Da besonders niedergelassene Ärzte mit diesem Krankheitsbild konfrontiert werden und diese aus zeitlichen, ökonomischen und organisatorischen Gründen nicht immer einen Erregernachweis und eine Sensibilitätstestung durchführen können, soll die Möglichkeit einer ätiologischen Diagnose aufgrund des klinischen Bildes besprochen werden. Die Grundlage der Erörterung bilden therapeutische Ergebnisse aus der Fachliteratur, die über die Antibiotikabehandlung der akuten Oropharyngitis, verursacht durch A-Streptokokken, berichten.

---

*) NAUJOKS, J. und W. ROMEN: Die sogenannte chronisch-hyperplastische Pharyngitis im Kindesalter. Arch. Oto-Rhino-Laryng. 218, (1978) 281-87

NAUJOKS, J.: Die sogenannte chronisch-unspezifische Oropharyngitis des Menschen - ein Beitrag zur klinischen Morphologie und Histopathogenese. Habil.-Schrift Würzburg 1979

6. MATERIAL UND METHODIK

Grundlage dieser Arbeit sind Veröffentlichungen in der medizinischen Fachliteratur, die zum größten Teil aus dem englisch-sprachigen Raum stammen. An dieser Stelle müßte eigentlich das Literaturverzeichnis aufgeführt werden, aus formalen Gründen steht dieses jedoch - wie üblich - am Ende.

Die meisten Publikationen wurden durch das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Köln in Erfahrung gebracht, jedoch soll die Literaturzusammenstellung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Insbesondere fehlen Arbeiten vor allem aus dem asiatischen oder auch romanischen Sprachbereich, die im deutschen Fernleihdienst nicht zu beschaffen waren oder aus deren Titeln und Schlüsselwörtern nicht zu erkennen war, ob brauchbare Angaben zum Thema vorhanden waren.

Da sich diese Arbeit auf die Antibiotikabehandlung der akuten Streptokokkenpharyngitis beschränken soll, mußten alle Publikationen ausgeklammert werden, die verschiedene Infektionen des Respirationstraktes in ihrer Berechnung zusammenfaßten und nicht ihre Therapieergebnisse speziell auf die Oropharyngitis bezogen.

Weitere Probleme ergaben sich, da im angloamerikanischen Sprachgebrauch manchmal nicht streng zwischen der akuten Pharyngitis und der Tonsillitis unterschieden wird. Zur endgültigen bakteriologischen Auswertung verblieben deshalb von 123 gesichteten Veröffentlichungen nur noch 48 Arbeiten, welche alle ihre Therapieergebnisse auf die Streptokokkenpharyngitis beziehen. In 37 der insgesamt 48 Publikationen wurden mehrere Antibiotika miteinander oder mit einer Kontrollgruppe verglichen, während die restlichen 11 Autoren nur über Behandlungsergebnisse mit einem Präparat berichteten.

Die am häufigsten benutzten Antibiotika waren die Penicilline (56 Literaturstellen), gefolgt von den Lincomycinen und Erythromycinen (jeweils 12), den Cephalosporinen (7) und Tetrazyklinen und Sulfonamiden (jeweils 4 Literaturstellen) (Tabelle 6).

Tabelle: Akute Streptokokkenpharyngitis
- Häufigkeit der untersuchten Antibiotika -

Antibiotikum	Anzahl der Literaturstellen+	Anz. d. Lit.-Stellen Subsummation
Penicillin G	13	Penicilline: 49
Procain-Penicillin G	4	
Benzathin-Penicillin G	1o	
Penicillin V	22	
Ampicillin	1	Breitspektrumpenicilline 7
Amoxycillin	3	
Ciclacillin	1	
Cloxacillin	1	
Nafcillin	1	
Cephalexin	5	Cephalosporine: 7
Cephaloglycin	2	
Tetrazykline	4	4
Erythromycine Estolat	7	Erythromycine: 12
Erythromycine Stearat	2	
Erythromycine Äthylsuccinat	2	
Erythromycine Propionat	1	
Lincomycin	4	
Clindamycin	8	
Sulfonamide	4	

+ In einigen Publikationen: Vergleich mehrerer Antibiotika

Tabelle 6

Die Behandlungsergebnisse wurden zur besseren Übersicht zusammengefaßt, wobei jedoch erwartungsgemäß beträchtliche Schwierigkeiten entstanden, da die einzelnen Untersucher sehr unterschiedliche Bewertungskriterien ihrer Beurteilung des Therapieerfolgs zugrundelegten.

So hatten die Begriffe "failure, relapse, recurrence" von Autor zu Autor eine verschiedene, teils klinische, teils bakteriologische Bedeutung.

Da zwischen der Kontrollgruppe und den antibiotisch Behandelten kein allzu großer Unterschied in den klinischen Veränderungen bestand und eine klinische Bewertung schwerer zu objektivieren ist, wurden für die Auswertung des Therapieerfolges nur bakteriologische Gesichtspunkte herangezogen. Jedoch auch bei der bakteriologischen Betrachtung gab es unterschiedliche Auffassungen bei den Autoren. Positive Abstrichergebnisse in der zweiten Therapiehälfte oder Neuinfektionen mit verschiedenem Streptokokkentyp nach Therapieabschluß wurden manchmal mitberücksichtigt, und andere Autoren klammerten diese positiven Abstriche in ihrer Berechnung aus bzw. führten entsprechende Untersuchungen gar nicht durch und erreichten somit bessere Therapieergebnisse.

Um alle bakteriologischen Untersuchungsergebnisse zusammenfassen zu können, wurden deshalb sämtliche Patienten mit positiven Abstrichen ab der zweiten Therapiehälfte (also in der Regel ab dem 6. Tag) berücksichtigt. Wegen der Vielfalt der berichteten Ergebnisse wurden alle vergleichbaren Faktoren zusammengestellt, wie z.B. Aussagen über Patientenalter und -anzahl oder Nebenwirkungen der Therapie, aber oft waren solche Angaben nicht in allen Arbeiten zu finden.

Die großen Unterschiede der Versuchsbedingungen in den einzelnen Studien lassen eine eigene statistische Auswertung nicht sinnvoll erscheinen.

7. ERGEBNISSE

7.1. Untersuchungsgut (3,5,7,12,13,14,17,19,22,25, 27,28,29,35,42,43,44,45,46,53,54,56,58,67,70,71,73,80, 81,82,85,87,88,89,90,93,94,95,97,98,99,100,101,102,103, 104,107,115)

In den 48 ausgewerteten Publikationen wurden insgesamt 9 922 Patienten mit akuter Streptokokkenpharyngitis erfaßt. Davon wurden 8 977 Personen antibiotisch behandelt, die restlichen 945 blieben unbehandelt und dienten als Kontrollgruppe.

Der überwiegende Teil der Patienten (72,4 %) war jünger als 18 Jahre alt, jedoch blieb bei den 22,7 %, die älter als 18 Jahre waren, ein relativ größerer Teil (872/2 255) unbehandelt als bei den jungen Patienten (73/ 7 179). In einigen Publikationen konnten keine Angaben über das Patientenalter gefunden werden (488 Patienten) (Tabelle 7).

Tabelle: Altersverteilung der Patienten

Lebensalter (Jahre)	antibiotisch behandelt	unbehandelt	insgesamt absolut	%
jünger als 18	1383	872	2255	22,7
älter als 18	7106	73	7179	72,4
nicht näher definiert	488		488	4,9
Summe	8977	945	9922	100,0

Tabelle 7

In keiner der Veröffentlichungen wurden die Behandlungsergebnisse von Kindern mit denen von Erwachsenen verglichen.

In den Publikationen, die Angaben zum Geschlecht der Patienten machten, waren von 2 335 Personen 50,7 % männlich. Es wurde kein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen weiblichen und männlichen Patienten gefunden.

Von den insgesamt 9 922 Patienten in den 48 ausgewerteten Arbeiten wurden bei 55,8 % der Personen A-Streptokokken als die Ursache der akuten Pharyngitis gefunden. Eine serologische Streptokokkentypisierung wurde bei den restlichen 44,2 % der Pharyngitispatienten nicht unternommen. Jedoch konnten bei allen Pharyngitiden Streptokokken im Rachenabstrich gefunden werden (Tabelle 8).

Tabelle: ANZAHL DER PATIENTEN MIT AKUTER STREPTOKOKKENPHARYNGITIS

Diagnose	Ätiologie	Anzahl der Patienten absolut	%
Akute Pharyngitis	ß-hämolyt. Streptokokken (Gruppe A)	5532	55,8
	ß-hämolyt. Streptokokken	2433	24,5
Akute Oropharyngitis	Streptokokken	1957	19,7
	insgesamt	9922	100

Tabelle 8

Die häufigsten Begleiterkrankungen (n = 350) bei Patienten mit akuter Streptokokkenpharyngitis waren die Mischinfektion der oberen Luftwege (33,1 %) und die Lymphadenitis colli (30,9 %). Besonders letztere Krankheit wird als wichtiges Indiz für das Vorliegen eines Streptokokkeninfektes gewertet (48).

Weniger häufig wurden bakterielle Rhinitis (14,3 %), scarlatiformes Exanthem (9,4 %), Pyodermie (8 %) und Otitis media acuta (4,3 %) als begleitende Erkrankung bei akuter Streptokokkenpharyngitis gefunden (Tabelle 9).

Tabelle: Begleiterkrankungen bei akuter Streptokokkenpharyngitis

Begleiterkrankungen	Anzahl der Patienten	%
Mischinfektion der oberen Luftwege	116	33,1
Lymphadenitis colli	108	30,9
Bakterielle Rhinitis	50	14,3
Scarlatiformes Exanthem	33	9,4
Pyodermie	28	8,0
Otitis media acuta	15	4,3
Summe	350	100

Tabelle 9

Bei 4 935 Personen wurden Angaben über das Vorhandensein der Tonsillen gemacht.

Die Häufigkeit der Tonsillektomierten (1 027/4 935; 20,8 %)*) war in den verschiedenen Antibiotikagruppen nahezu gleich.

Ein schnelleres Verschwinden der Streptokokken im Rachenabstrich bei Behandlung von tonsillektomierten Patienten konnte festgestellt werden (86), und andere Untersucher fanden alle positiven bakteriologischen Abstriche nach Therapieende bei Patienten mit vorhandenen Tonsillen (85).

*) Die Zahl vor dem Querstrich ist die beobachtete Anzahl eines Merkmals, die Zahl dahinter gibt die Grundgesamtheit an, auf die sich der Prozentwert bezieht.

7.2. Antibiotikatherapie

7.2.1. Dauer und Dosis der Antibiotikatherapie

Bei den 48 ausgewerteten Publikationen betrug die mittlere Behandlungsdauer gewöhnlich 9 - 10 Tage. Nur die mit Procain-Penicillin G und Tetrazyklinen behandelten Patienten bekamen im Durchschnitt kürzer ihre Medikamente (4,5 bzw. 5,3 Tage). Benzathin-Penicillin G wurde jeweils in einer einzigen Injektion verabreicht.

Außer bei den Depotpenicillinen wurde Penicillin in der mittleren Gesamtdosis von 3,8 g (Amoxycillin) bis 8 g (Cloxacillin) gegeben. Die mittlere Gesamtdosis der Cephalosporine (5,6 g), Lincomycine (6,6 g), Erythromycine (9,9 g), Tetrazykline (10,6 g) und der Sulfonamide (20 g) liegt im empfohlenen Normbereich (Tabelle 10). Bei der Verabreichung von Oralpenicillinen wurden bessere Ergebnisse erzielt, wenn die Tagesdosis in zwei oder vier Einzeldosen anstatt einer einzigen Dosis verabreicht wurde (10).

Tabelle: Behandlungsdauer und Dosierung der Antibiotika - Akute Streptokokkenpharyngitis

Antibiotikum	Anzahl der Patienten	mittlere Behandlungsdauer (Tage)	mittlere Tagesdosis (mg)	mittlere Gesamtdosis (g)
Penicillin G	926	9,1	560	5,1
Procain-Penicillin G	90	4,5	435,5	1,9
Benzathin-Penicillin G	1311	1	562,5	0,6
Penicillin V	2514	10	628,7	6,3
Ampicillin	37	10	500	5,0
Amoxycillin	315	10	375	3,8
Ciclacillin	44	10	500	5,0
Cloxacillin	24	10	800	8,0
Nafcillin	161	10	500	5,0
Cephalosporine	421	10	560	5,6
Tetrazykline	863	5,3	2000	10,6
Erythromycine	806	10	986	9,9
Lincomycine	1268	10	660	6,6
Sulfonamide	197	10	2000	20,0

Tabelle 10

7.2.2. Unerwünschte Nebenwirkungen der Antibiotikatherapi (13,14,46,53,54,67,68,70,88,90,94,95,97,98,99,100, 101,102,103,104,107)

Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Magen-Darm-Beschwerden sind als gastro-intestinale Symptome vermerkt. An allergischen Reaktionen traten Hautausschläge auf, die manchmal makulo-papulösen Charakter hatten. Auch urtikarielle Exantheme, das angioneurotische Ödem und die Serumkrankheit wurden als Folge der Antibiotikatherapie beschrieben. Am häufigsten waren in dieser Gruppe jedoch Hautausschläge zu beobachten. Die wenigsten Nebenwirkungen zeigten die Penicilline. Hier traten nur bei durchschnittlich 3,6 % (98/2690) unerwunschte Nebenwirkungen auf, jedoch waren bei einigen Penicillinpraparaten die Nebenwirkungen beträchtlich höher.
So zeigten 18,9 % (7/37) mit Ampicillin, 14,7 % (20/136) mit Amoxycillin und 12,5 % (3/24) mit Cloxacillin behandelte Patienten unerwünschte Nebenwirkungen. Während gastrointestinale Symptome nach Penicillinen bei 71 Patienten von 2690 Behandelten auftraten, waren allergische Reaktionen nur bei 27 zu sehen. Die größte Zahl dieser allergischen Nebenwirkungen ereignete sich bei der Behandlung mit Amoxycillin, das bei 11 Personen einen makulopapulösen Hautausschlag hervorrief.
Die Cephalosporine hatten mit 14,9 % auch eine relativ hohe Nebenwirkungsquote. Dies war jedoch durch das Cephaloglycin bedingt, das bei 51 von 218 Behandelten (23,4 %) Nebenwirkungen aufwies. Nach Cephalexintherapie ereigneten sich im Durchschnitt nicht mehr unerwunschte Nebenwirkungen als bei den Penicillinen (6/165; 3,6 %).
Bei den Lincomycinen bekamen 94 der 797 Therapierten (11,8 %) gastro-intestinale oder allergische Reaktionen. Etwas besser wurde Lincomycin (45/453; 9,9 %) im Gegensatz zu Clindamycin (49/344; 14,2 %) von den Patienten vertragen. Durch die Therapie mit Erythromycinen wurde in 5 % der Fälle (22/439) eine Medikamentennebenwirkung hervorgerufen. Diese war überwiegend

gastrointestinaler Art (19/439; 4,3 %), so daß die Erythromycine mit 0,7 % den geringsten Prozentsatz an allergischen Reaktionen aufwiesen (Tabelle 11, Abbildung 3).

Tabelle: Unerwünschte Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie

Antibiotikum	Anzahl der Patienten	Unerwünschte Nebenwirkungen gastrointestinale Symptome	allergische Reaktionen	insgesamt absolut	insgesamt %
PENICILLINE	2690	71	27	98	3,6
davon					
Penicillin G	565	17	3	20	3,5
Benzathin-Penicillin G	579	2	5	7	1,2
Penicillin V	1305	35	5	40	3,0
Ampicillin	37	4	4	7	18,9
Amoxycillin	136	9	11	20	14,7
Ciclacillin	44	1		1	2,2
Cloxacillin	24	3		3	12,5
CEPHALOSPORINE	383	36	21	57	14,9
davon					
Cephalexin	165	4	2	6	3,6
Cephaloglycin	218	32	19	51	23,4
LINCOMYCINE	797	80	14	94	11,8
davon					
Lincomycine	453	43	2	45	9,9
Clindamycin	344	37	12	49	14,2
ERYTHROMYCINE	439	19	3	22	5,0

Tabelle 11

Nach einer Sulfonamid-Trimethoprim-Therapie von 80 Kindern mit Pharyngitis und anderen bakteriellen Infektionen wurden in 10 % der Behandlungsfälle Nebenwirkungen wie Appetitmangel, Exanthem, Thrombozytopenie oder vorübergehende Leukopenie beobachtet (49).

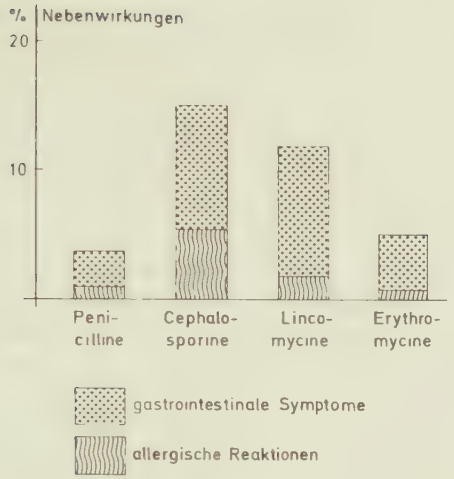

Abb. 3 Unerwünschte Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie

7.2.3. Zeitdauer zwischen Erkrankung und Behandlungsbeginn (5,13,42,45,53,89,95,97,98,99,100,101,102,103,104)

Im allgemeinen wurde eine Therapie mit Antibiotika frühzeitig eingeleitet. So wurde bei 74,2 % (2 563/3 455) der Patienten bis spätestens 3 Tage nach Krankheitsbeginn mit einer Antibiotikabehandlung begonnen. Jedoch konnte keiner der Autoren eine Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Zeitpunkt des Einsetzens der Antibiotikatherapie feststellen.

7.2.4. Symptome und Befund (5,8,29,66,82,89,98,101,103)

Publikationen, die keinen direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe hatten, stellten gewöhnlich einen sehr ähnlichen klinischen Erfolg in der Behandlung mit verschiedenen Antibiotika fest. In der Mehrzahl der Fälle waren innerhalb 1 bis 5 Tagen fast alle Patienten klinisch gesund.

Von 180 mit Cephalosporinen behandelten Kindern waren 62,6 % (112) in 1 - 2 Tagen, 73 % in 3 - 4 Tagen und 81,1 % (146) in 5 - 6 Tagen nach Therapiebeginn klinisch unauffällig (53).

Durch Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe konnte ein überlegener Erfolg einer Antibiotikatherapie in der Verkürzung der klinischen Symptomatik festgestellt werden (27,64). Penicilline verkürzten sowohl die Dauer der Halsschmerzen wie auch die Rötung und Schwellung der Rachenschleimhaut statistisch signifikant bei der Streptokokkenpharyngitis (17).

Nach 4 Tagen war die überwiegende Mehrheit der Pharyngitispatienten beschwerdefrei, jedoch hatten 17,2 % der Kontrollgruppe im Gegensatz zu 8,7 % der antibiotisch Behandelten nach diesem Zeitraum noch Beschwerden (58).

7.2.5. Temperaturverhalten unter Antibiotikatherapie (5,17,27,29,43,45,53,58,89,94,95,97,98,99,100, 101,102,103,104)

Von 349 Pharyngitispatienten mit Fieber, die mit Penicillinen behandelt wurden, waren 67,6 % (236) nach einem Tag und 82,2 % (287) nach zwei Tagen fieberfrei. Bei den mit Cephalosporinen (n = 84) und Lincomycinen (n = 32) therapierten Fieberpatienten hatten 65,5 % (55) bzw. 62,5 % (20) nach einem Tag und 82,1 % (69) bzw. 84,4 % (27) nach 2 Tagen wieder normale Temperatur. Bei den Erythromycin-Patienten (n = 38) waren sogar 97,4 % (37) nach 2 Tagen ohne Fieber.

Von insgesamt 503 antibiotisch behandelten Patienten mit Fieber waren 61,8 % nach einem Tag und 83,5 % nach zwei Tagen fieberfrei, im Gegensatz zur unbehandelten Kontrollgruppe, in der von 83 Patienten mit Fieber nach einem Tag nur 14,5 % und nach zwei Tagen 45,8 % kein Fieber mehr hatten (Tabelle 12, Abbildung 4).

Bei der Behandlung von Patienten mit akuter Pharyngitis durch Doxycylin-Tabletten waren nach 2 Tagen nur 17,1 % (6/35 Patienten mit Fieber) fieberfrei (21).

Das gleiche Antibiotikum bewirkte bei Infekten des Respirationstraktes in nur 15,7 % der Fälle mit Fieber normale Temperaturen nach 2 Tagen und 70,7 % bzw. 64,4 % Fieberfreiheit nach drei Behandlungstagen (40, 59, 74).

Tabelle: Temperaturverhalten unter Antibiotikatherapie
- Akute Streptokokkenpharyngitis -

	Anzahl der Patienten mit Fieber	Fieberfrei nach 1 Tag		Fieberfrei nach 2 Tagen	
		absolut	%	absolut	%
Penicilline	349	236	67,6	287	82,2
Cephalosporine	84	55	65,5	69	82,1
Lincomycine	32	2o	62,5	27	84,4
Erythromycine	38			37	97,4
Summe	5o3	311	61,8	42o	83,5
Kontrollgruppe (unbehandelt)	83	12	14,5	38	45,8

Tabelle 12

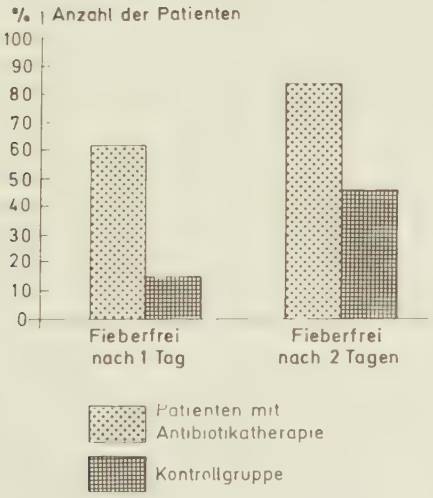

Abb 4 Temperaturverhalten unter Antibiotika-therapie - Akute Streptokokkenpharyngitis -

7.2.6. Komplikationen

Von Komplikationen, die nach einer akuten Pharyngitis auftraten, berichteten nur wenige Autoren.
Ein Fall von Otitis media trat zwei Tage nach Therapieende einer akuten Streptokokkenpharyngitis auf (97). Ein anderer Patient entwickelte zwölf Tage nach Therapieende eine Glomerulonephritis.
Als Komplikation nach einer Streptokokkenpharyngitis wurde bei 4 Patienten ein Peritonsillarabszeß gefunden, und weitere 2 Patienten entwickelten eine Sinusitis (58). Ein Peritonsillarabszeß ereignete sich auch bei einem Kind mit Streptokokkenpharyngitis, das unter einer Amoxycillinbehandlung stand (13).
Innerhalb von 35 Tagen nach Streptokokkeninfektionen des Rachens trat bei 5 von 944 behandelten Patienten und bei 20 von 972 Unbehandelten rheumatisches Fieber auf, jedoch hatte nur einer dieser Patienten eine exsudative Pharyngitis; alle anderen hatten zusätzlich eine Tonsillitis (42). Rheumatisches Fieber entwickelte sich unter 709 Patienten mit Streptokokkenpharyngitis in einem weiteren Fall, der zuvor mit Sulfonamiden behandelt wurde (110).

7.2.7. Negative bakteriologische Abstrichergebnisse (3,5,7, 12,13,14,17,19,22,25,27,28,29,35,42,43,44,45,46,53, 54,56,58,67,70,71,73,80,81,82,85,87,88,89,90,93,94, 95,97,98,99,100,101,102,103,104,107,115)

Bei allen 48 Publikationen, die zur bakteriologischen Auswertung herangezogen werden konnten, wurden Streptokokken als die Ursache der Oropharyngitis gefunden. Es wurden Rachenabstriche vor Beginn einer Antibiotikatherapie durchgeführt, die auf einem Nährboden ausgestrichen, inkubiert und dann auf das Vorhandensein von hämolysierenden Streptokokken untersucht wurden. Einige Autoren unternahmen zusätzlich noch serologische Prüfungen mit fluoreszierenden Antikörpern, um hämolysierende Streptokokken der Gruppe A nachzuweisen, die als menschenpathogene Keime besonders Infektionen der oberen Luftwege

hervorrufen. Patienten, bei denen keine hämolysierenden Streptokokken im Rachenabstrich gefunden werden konnten, sind gewöhnlich nicht behandelt worden.

Alle Patienten, die vor Beginn einer Antibiotikatherapie hämolysierende Streptokokken im Rachenabstrich hatten, die aber diese Keime bei Kontrolluntersuchungen mit Beginn der zweiten Therapiehälfte (also in der Regel ab dem 6. Behandlungstag) und danach nicht mehr aufwiesen, wurden als negative bakteriologische Abstriche und somit als Therapieerfolg gewertet.

Von 5 422 mit Penicillinen behandelten Patienten hatten 81,7 % (4 430) einen negativen bakteriologischen Abstrich. Bei den mit Cephalosporinen Behandelten (n = 421) waren 95 % (400) Streptokokken-negativ nach 6 Behandlungstagen. Nur 58,2 % der Patienten (n = 863) wurden durch eine Tetrazyklinbehandlung von den hämolysierenden Streptokokken befreit. Erythromycine und Lincomycine bewirkten bei 85,9 % (692/806 Patienten) bzw. 87,5 % (1 109/1 268 Patienten) der Streptokokkenpharyngitiden einen bakteriologischen Therapieerfolg. Jedoch war das Lincomycin, das bei 90,8 % (218/240 Patienten) einen negativen Rachenabstrich bewirkte, dem Clindamycin etwas überlegen, dessen Therapieerfolg bei 86,7 % lag (891/1 028 Patienten).
Sulfonamide erreichten mit 77,7 % negativer Abstrichrate ein etwas unterdurchschnittliches Ergebnis, wobei Sulfonamidmedikamente nur bei 197 Patienten mit Oropharyngitis zum Einsatz kamen.

Die zu durchschnittlich 81,2 % negativen bakteriologischen Abstriche bei 7 286 von 8 977 antibiotisch behandelten Pharyngitispatienten stehen den 29,9 % kontrastreich gegenüber, welche bei einer unbehandelten Kontrollgruppe von 945 Patienten bei Verlaufskontrollen bis durchschnittlich 21,6 Tage nach Krankheitsbeginn festgestellt wurden (Tabelle 13, Abbildung 5).

Tabelle: Bakteriologische Untersuchungsergebnisse nach Antibiotikatherapie
- Akute Streptokokkenpharyngitis -
(Pharyngeale Abstriche)

Antibiotikum		Anzahl der Patienten	n eg. bakt. Abstriche absolut	%
I ß-Laktam Antiobiotika	insgesamt	5843	483o	82, 7
a. Penicilline		5422	443o	81, 7
b. Cephalosporine		421	4oo	95, o
II Tetrazykline		863	5o2	58, 2
III Makrolide (Erythromycine)		8o6	692	85, 9
IV Lincomycine	insgesamt	1268	11o9	87, 5
a. Lincomycin		24o	218	9o, 8
b. Clindamycin		1o28	891	86, 7
V Sulfonamide		197	153	77, 7
	Summe	8977	7286	81, 2
Kontrollgruppe (Unbehandelt)		945	283	29, 9

Tabelle 13

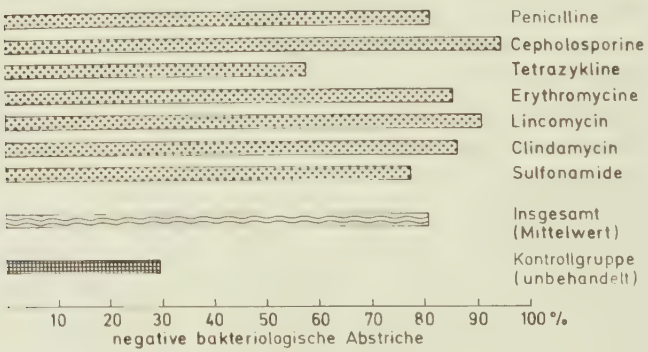

Abb.5 Bakteriologische Untersuchungsergebnisse
- Akute Streptokokkenpharyngitis -
(Pharyngeale Abstriche)

7.2.8. Positive Abstrichergebnisse während und nach der Therapie (Rückfallintervalle) (58,95,97,98,99,100, 102,103,104)

Während bei den antibiotisch Behandelten die positiven Abstrichergebnisse sehr schnell nach Therapiebeginn abnahmen und dann langsam wieder etwas anstiegen, war bei den nicht behandelten Patienten nur eine sehr langsame Verminderung der positiven Abstriche zu beobachten.

Bei den Patienten unter Penicillintherapie war nach einem Tag schon ein Rückgang der positiven Rachenabstriche von 50 % zu verzeichnen, während bei den mit Tetrazyklinen Behandelten der Abfall etwas langsamer erfolgte. Nach 3 - 4 Tagen waren nur noch 5 % positive Abstriche bei Behandlung mit Penicillin zu finden (1). Am 4. Tag nach Therapiebeginn war sowohl bei den mit Tetrazyklinen wie mit Penicillinen Behandelten die Zahl der positiven bakteriologischen Kulturen fast auf Null zurückgegangen, wogegen bei den unbehandelten Pharyngitispatienten in noch über 85 % der Fälle ein positiver Abstrich zu finden war.

Bei 1,3 % (69/5 422) der unter Penicillintherapie stehenden Patienten kam es innerhalb der zweiten Therapiehälfte zum Wiederauftreten von positiven Abstrichergebnissen. Nach Therapieabschluß stieg die Zahl der positiven Streptokokkenkulturen bei den antibiotisch Behandelten wieder leicht an. Es handelte sich dabei meist um Erreger vom gleichen serologischen Typ, was als Reinfektion zu bezeichnen wäre. In seltenen Fällen identifizierten die Untersucher auch einen neuen Streptokokkentyp in den positiven Abstrichen. Im Mittel endete der Zeitraum der bakteriologischen Überwachung bei der Kontrollgruppe 21,6 Tage, bei der Penicillingruppe 30,4 Tage und bei der Tetrazyklingruppe 34,5 Tage nach Behandlungsbeginn. Am Ende dieser Zeiträume wurden 70,1 % (662/945) positive Abstrichergebnisse in der Kontrollgruppe, 18,3 % (992/ 5 422) in der Penicillingruppe und 41,8 % (361/863) in der Tetrazyklingruppe gefunden (Abbildung 6).

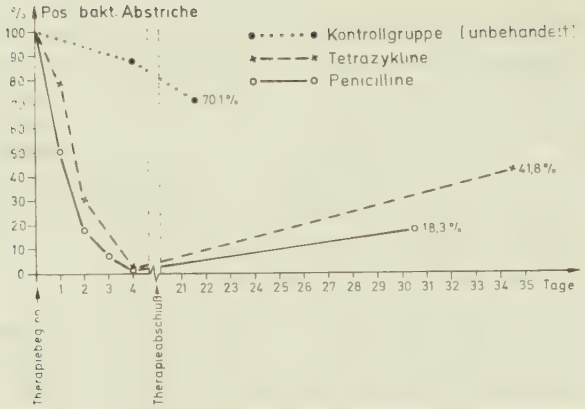

Abb 6 Akute Streptokokkenpharyngitis - Bakteriologische Untersuchungsergebnisse während und nach Antibiotikatherapie (Penicilline / Tetrazykline)

Ein ähnlich schnelles Zurückgehen der positiven Rachenabstriche nach Therapiebeginn wurde nach einem Behandlungstag bei mit Erythromycin oder Penicillin therapierten Patienten beobachtet. Nur noch 5 % positive Abstrichergebnisse waren zu finden, wogegen bei einer Kontrollgruppe, die ebenfalls an Scharlach, Tonsillitis oder Pharyngitis erkrankt war, noch in 70 % der Fälle zum gleichen Zeitpunkt A-Streptokokken im Rachenabstrich nachzuweisen waren (36).

Rückfallintervalle

Von insgesamt 283 Patienten, die nach Therapieende erneut einen positiven bakteriologischen Abstrich aufwiesen, hatten 62,2 % (176) ihren bakteriologischen Rückfall in den ersten 10 Tagen nach der Antibiotikatherapie. Von Tag 11 bis 20 ereigneten sich weitere 26,8 % (76) der Rückfälle. Im folgenden Zehn-Tage-Intervall zeigten nur noch 6,4 % (18) und bis zum 40. Tag die restlichen 4,6 % (13) der Patienten ein positives Abstrichergebnis. In einem Zeitraum von 20 Tagen nach Therapieabschluß ereignete sich somit die überwiegende Zahl der bakteriologischen Rückfälle (89 %) (Tabelle 14, Abbildung 7). Von den 283 Patienten mit bakteriologischen Rückfällen zeigten 61,1 % (173) erneut die klinische Symptomatik einer Pharyngitis. Demzufolge waren 38,9 % der Personen nur Bakterien-

Tabelle: Rückfallintervalle bei akuter Streptokokkenpharyngitis
- Bakteriologische Untersuchungen (Pharyngeale Abstriche) -

Zeitraum nach Antibiotikatherapie (Tage)	positive bakteriologische Abstriche	
	absolut	%
bis 1o	176	62, 2
11 - 2o	76	26, 8
21 - 3o	18	6, 4
31 - 4o	13	4, 6
Summe	283	1oo

Tabelle 14

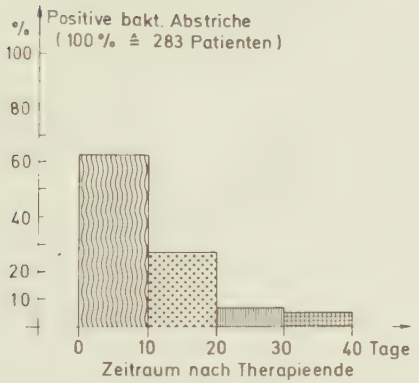

Abb. 7 Rückfallintervalle bei akuter Streptokokkenpharyngitis -Bakteriologische Untersuchungen/Pharyngeale Abstriche-

träger (= carrier). Die Häufigkeit an Streptokokkenträgern war nach einer Therapie mit Ampicillin oder Penicillin G signifikant größer als nach Lincomycinbehandlung. Jedoch war die Zahl der Rückfallerkrankungen bei allen Antibiotika gleich (11).

7.2.9. Rezidivbehandlung (12,29,44,85,90,93,95,97,98,99, 100,101,102,103,104)

Bei Patienten mit einem Pharyngitisrezidiv konnten Penicilline nur noch in 69,3 % der wiederbehandelten Fälle (176/254) im Gegensatz zu 81,7 % (4 430/5 422) bei Erstbehandlung negative bakteriologische Abstriche bewirken. Einen ähnlichen Wirkungsabfall zeigten die Cephalosporine. Diese erreichten nur noch in 85,7 % der Fälle (24/28) einen bakteriologischen Behandlungserfolg im Gegensatz zu 95 % (400/421) bei der Erstbehandlung. Lincomycine waren bei 80 % (28/35) der mit Rezidiv behandelten Patienten erfolgreich, im Kontrast zu 87,5 % (1 109/1 268) bei der Vorbehandlung (Tabelle 15, Abbildung 8).

Tabelle: Bakteriologische Untersuchungsergebnisse
(Akute Streptokokkenpharyngitis)
- Erst- und Rezidivbehandlung -

Antibiotica	Negative bakteriologische Abstriche Erstbehandlung absolut	%	Rezidivbehandlung absolut	%
Penicilline	4430	81,7	176	69,3
	(5422 =	100 %)	(254 =	100 %)
Cephalosporine	400	95,0	24	85,7
	(421 =	100 %)	(28 =	100 %)
Lincomycine	1109	87,5	28	80,0
	(1268 =	100 %)	(35 =	100 %)

Tabelle 15

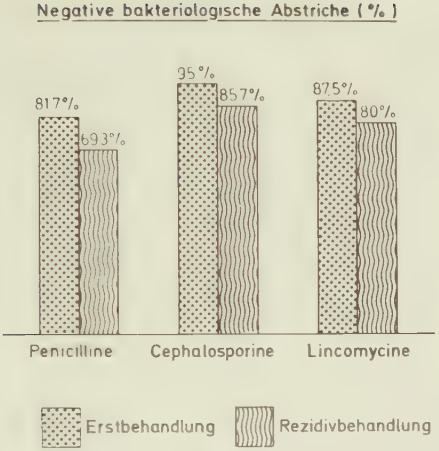

Abb 8 Bakteriologische Untersuchungsergebnisse bei Erst- und Rezidivbehandlung -Akute Streptokokkenpharyngitis-

7.2.10. Dosisabhängige Abstrichergebnisse von Penicillin V und Penicillin G

Bei der Betrachtung der bakteriologischen Untersuchungsergebnisse in den insgesamt 48 ausgewerteten Publikationen erkennt man eine Dosisabhängigkeit der Ergebnisse bei der Penicillin V- und Penicillin G-Therapie. Von den insgesamt 2 514 mit Penicillin V behandelten Pharyngitispatienten zeigten die 1 033 Patienten, die eine größere Gesamtdosis als 5 000 mg erhielten, mit 82 % negativen Abstrichergebnissen das beste Resultat, gefolgt von der nächst niedrigeren Dosierungsstufe (4 000 mg bis 5 000 mg), bei der 81,3 % (583/717) der Patienten durch die Penicillin V-Therapie keine pathogenen Streptokokken mehr im Rachenabstrich besaßen. Alle 764 Patienten, die weniger als 4 000 mg Gesamtdosis Phenoxymethylpenicillin erhielten, hatten mit 73,4 % bakteriologischem Therapieerfolg auch das schlechteste Ergebnis.

Mit Penicillin G wurden insgesamt 926 der Patienten mit Streptokokkenpharyngitis behandelt. Negative Rachenabstriche hatten 82,8 % (275/332) der Patienten, die mit einer Gesamtdosis von mehr als 5 000 mg therapiert wurden. Die 371 Kranken in der Therapiestufe von 4 000 mg bis 5 000 mg hatten mit 82,2 % einen fast ebenso guten Behandlungserfolg. Wieder markant geringer war der Erfolg einer 7-tägigen Penicillin-G-Behandlung in einer Gesamtdosierung von weniger als 4 000 mg. Hier erzielten nur 74,4 % (166/223) der Behandelten einen negativen bakteriologischen Abstrich (Tabelle 16).

Tabelle: Bakteriologische Untersuchungsergebnisse bei Penicillintherapie (Dosisabhängigkeit)
- Akute Streptokokkenpharyngitis -

Antibiotikum	Gesamtdosis	mittlere Behandlungsdauer	Anzahl der Patienten	neg. bakt. Abstriche	
				absolut	%
Penicillin V (Phenoxymethyl-penicillin)	> 5 g	1o	1o33	848	82,o
	4 g bis 5 g		717	583	81,3
	< 4 g		764	561	73,4
Penicillin G (Benzylpenicillin)	> 5 g	1o	332	275	82,8
	4 g bis 5 g		371	3o5	82,2
	< 4 g	7	223	166	74,4

Tabelle 16

Bei den 2 514 mit Penicillin V behandelten Patienten wurden folglich in 79,2 % der Fälle negative Abstriche gefunden, wogegen die 926 mit Penicillin G behandelten Pharyngitispatienten in 80,6 % der Fälle einen Therapieerfolg erwarten konnten.

Die bakteriologischen Therapieergebnisse wurden natürlich nicht nur durch die verordnete Gesamtdosis, sondern auch durch die tatsächlich erfolgte Einnahme der Medikamente beeinflußt (4, 25, 35). So bekam eine Gruppe von 100 Kindern mit akuter Streptokokkenpharyngitis 10 Tage lang Penicillin V,

und bei einer weiteren Gruppe, die die gleiche Therapie erhielt, wurden die Eltern eindringlich über die Wichtigkeit einer regelmäßigen Einnahme des Medikaments informiert. Es ereigneten sich in dem Überwachungszeitraum nach Therapieende 25 Rückfälle mit positiven Rachenabstrichen bei den normal informierten Patienten im Gegensatz zu nur 10 positiven Rachenkulturen bei den optimal informierten Patienteneltern. Bei Urinuntersuchungen konnten ferner am 9. Behandlungstag bei letzteren in 80 % der Fälle und bei den nicht optimal informierten Kindern nur in 58 % der Fälle Antibiotikaspuren im Urin festgestellt werden.

Kein Unterschied wurde in der Wirksamkeit einer einmaligen i.m. Injektion von 600 000 IU Benzathinpenicillin im Vergleich zur oral verabreichten Gesamtdosis von 8 Mega des gleichen Penicillins gefunden (9).

7.2.11. Dosisabhängige Wirksamkeit der Penicillintherapie (95,97,98,100,102,103,104)

Es wurden 310 Patienten, die an Streptokokkenpharyngitis erkrankt waren, mit einer Penicillin V-Gesamtdosis von mehr als 5 g behandelt, wodurch bei 82,6 % (256) negative Abstrichergebnisse erzielt werden konnten.

Von den 386 Patienten, die weniger als 4 g Gesamtdosis erhielten, waren dagegen nur 76,2 % (294) bakteriologisch negativ während des Beobachtungszeitraumes. 343 der insgesamt 386 Patienten dieser Gruppe waren noch nicht tonsillektomiert und zeigten zu 74,9 % einen bakteriologischen Therapieerfolg. Jedoch hatten 37 der restlichen 43 tonsillektomierten Patienten nach der Therapie negative Abstrichergebnisse, was einem Therapieerfolg von 86 % gleichkommt. In der Behandlungsgruppe mit der großen Penicillin V-Gesamtdosis war dieser Unterschied nicht anzutreffen. Hier zeigten 80,6 % der Tonsillektomierten (29/36) und 82,8 % der Patienten mit vorhandenen Tonsillen (227/274) einen negativen bakteriologischen Abstrich nach der Penicillintherapie.

Jedoch wurde in dieser Gruppe ein besonders gutes Therapieergebnis gefunden, wenn mit der Antibiotikatherapie frühzeitig, d.h. innerhalb von 3 Tagen nach Krankheitsbeginn, begonnen wurde. So konnte in 88,9 % der frühzeitig behandelten Fälle ein bakteriologischer Therapieerfolg erzielt werden. Mit der kleinen Penicillin-Gesamtdosis war ein entsprechend gutes Ergebnis nicht zu erreichen. Hier hatten nur 75,8 % (204/269) der frühzeitig behandelten Patienten einen negativen Rachenabstrich (Tabelle 17).

Tabelle: Dosisabhängige Wirksamkeit der Penicillintherapie
- Akute Streptokokkenpharyngitis -

Vergleichbare Zusatzbefunde	Penicillin V - Gesamtdosis > 5 g			< 4 g		
	Anzahl der Patienten	neg. bakt. Abstriche absolut	%	Anzahl der Patienten	neg. bakt. Abstriche absolut	%
Frühzeitiger Therapiebeginn +	216	192	88,9	269	204	75,8
Nicht tonsillektomiert	274	227	82,8	343	257	74,9
Tonsillektomiert	36	29	80,6	43	37	86,0
Insgesamt	310	256	82,6	386	294	76,2

+ innerhalb von 3 Tagen nach Krankheitsbeginn

Tabelle 17

Mit einer Gesamtdosis von 4 bis 5 g Penicillin V wurden 176 Patienten behandelt, von denen 80,1 % negative bakteriologische Abstriche nach Therapieende hatten. Setzte die Antibiotikatherapie innerhalb von 3 Tagen nach Krankheitsbeginn ein, so war bei 82,5 % der Patienten (99/120) ein Therapieerfolg zu beobachten. Die überwiegende Zahl der Patienten dieser Gruppe war noch nicht tonsillektomiert und erreichte mit 79,4 % (135/170) negativen Abstrichen ein durchschnittliches Behandlungsergebnis.

Auffällig geringer war der Behandlungserfolg bei jenen Patienten, die als Begleiterkrankung eine Mischinfektion der oberen Luftwege hatten. Hier zeigten nur 68,8 % (33/48) der Patienten negative Abstrichergebnisse. Den geringsten Erfolg zeigte die Penicillintherapie jedoch bei jenen Pharyngitispatienten, die Kontakt zu Keimträgern mit dem gleichen Streptokokkentyp in ihrer Umgebung hatten. Dies war bei 20 der behandelten Patienten der Fall.
Von diesen Personen waren nur 60 % (12/20) bakteriologisch negativ im Überwachungszeitraum nach Abschluß der Antibiotikatherapie. In dieser Behandlungsgruppe mit der Penicillingesamtdosis zwischen 4 und 5 g wurden die A-Streptokokken serologisch typisiert. Bei den 87 Patienten mit typisierbaren A-Streptokokken war die negative Abstrichrate mit 77 % etwas geringer als bei den restlichen 89 Patienten, deren A-Streptokokken serologisch nicht typisierbar waren und die zu 83,1 % negative Abstriche hatten.

Von den insgesamt 176 Patienten dieser Behandlungsgruppe hatten 46 eine Temperatur von 39°C und darüber. Nach der Antibiotikatherapie konnten bei 78,3 % (36/46) der Patienten mit Fieber negative bakteriologische Abstriche gefunden werden (Tabelle 18).

7.2.12. Antistreptolysintiter (17,42,45,58,70,89,90,100, 102,103)

Es wurden die Antistreptolysintiter in der akuten Krankheitsphase und in der Genesungsphase 1 bis 2 Wochen nach Therapieabschluß bestimmt.

Diese Untersuchungen wurden bei 410 antibiotisch behandelten und 1 086 unbehandelten Patienten durchgeführt.
Dabei zeigten nach Antibiotikatherapie 44,9 % der Patienten keine Änderung des Antistreptolysintiters, und bei 26,3 % der Personen war ein leichter Titeranstieg um eine Verdünnungsstufe zu beobachten. Diesen 71,2 % der antibiotisch Behandelten standen 29,7 % (323/1 086) in der Kontrollgruppe

Tabelle: Dosisabhängige Wirksamkeit der Penicillintherapie
- Akute Streptokokkenpharyngitis -

Vergleichbare Zusatzbefunde	Anzahl der Patienten	Penicillin V - Gesamtdosis 4 - 5 g neg. bakt. Abstriche absolut	%
Frühzeitiger Therapiebeginn +	12o	99	82,5
Nicht tonsillektomiert	17o	135	79,4
Fieber 39° C	46	36	78,3
Begleiterkrankung ++	48	33	68,8
Keimträger bei Kontaktpersonen +++	2o	12	6o,o
Typisierbare A-Streptokokken	87	67	77,o
Nicht typisierbare A-Streptokokken	89	74	83,1
Insgesamt	176	141	8o,1

+ innerhalb von 3 Tagen nach Krankheitsbeginn

++ Mischinfektion der gesamten oberen Luftwege

+++ Kontaktpersonen des Patienten mit gleichem Streptokokken Typ

Tabelle 18

gegenüber, bei denen sich der ASL-Titer entweder nicht geändert hatte, oder nur um eine Verdünnungsstufe anstieg. Eine große Titeränderung von mindestens 2 Verdünnungsstufen und mehr hatten 28,8 % (118/410) der antibiotisch Behandelten und 70,3 % (763/1 086) aller Patienten der Kontrollgruppe (Tabelle 19).

7.2.13. Streptokokkentypisierung (85,95,97,100,102,103,104)

Will man bei der Therapieerfolgskontrolle eine Neuinfektion mit einem anderen Streptokokkentyp von einem Rückfall, verursacht durch den gleichen Typ wie bei Therapiebeginn, unterscheiden, muß eine vollständige M- und T-Typisierung der A-Streptokokken erfolgen (63).

Tabelle: ASL - Titeränderungen unter Antibiotikatherapie
- Akute Streptokokkenpharyngitis -

ASL -Titer	Anzahl der Patienten (antibiotisch behandelt)		Kontrollgruppe (unbehandelt)	
	absolut	%	absolut	%
0	184	44, 9	323	29, 7
1	1o8	26, 3		
X	118	28, 8	763	7o, 3
Summe	41o	1oo	1o86	1oo

0 Keine Titeränderung

1 Titeranstieg um eine Verdünnungsstufe

X · Titeranstieg um mindestens zwei Verdünnungsstufen

Tabelle 19

Von den insgesamt 1 419 Patienten, die in diesen Publikationen wegen akuter Streptokokkenpharyngitis antibiotisch behandelt wurden, und bei denen eine Streptokokkentypisierung durchgeführt wurde, konnten bei 53,3 % M-typisierbare A-Streptokokken gefunden werden. Die restlichen 662 Patienten beherbergten A-Streptokokken, die nicht M-typisierbar waren.

Wenn die Zahl der M-typisierbaren A-Streptokokken größer ist als die der nicht typisierbaren Keime, so handelt es sich um ein epidemisches Vorkommen dieser Erreger.

Bei den 757 Patienten mit M-typisierbaren Streptokokken hatten 18,4 % (139/757) nach Abschluß der Antibiotikatherapie wieder positive bakteriologische Abstrichergebnisse, wogegen nur bei 10,3 % (68/662) der Patienten mit nicht typisierbaren A-Streptokokken ein positiver bakteriologischer Befund gefunden wurde.

Besonders häufig führte der M-Typ 12 - Streptococcus zu Therapiemißerfolgen. Von 264 Patienten, die diesen Typ zu Beginn der Streptokokkenpharyngitis im Rachenabstrich aufwiesen, hatten nach der Antibiotikatherapie noch 61 Personen den gleichen

Erreger in der Abstrichkultur. Dies bedeutet, daß der M-Typ 12 in 23,1 % der Fälle trotz Antibiotikatherapie nicht aus dem Rachen entfernt werden konnte.

7.2.14. Penicillinase-produzierende Staphylokokken (30,85, 93,101,102,103,104)

Einige Patienten mit Streptokokkenpharyngitis zeigten gleichzeitig penicillinaseproduzierende Staphylokokken im Rachenabstrich.

Von 109 mit Penicillin behandelten Kindern, die an Streptokokkenpharyngitis erkrankt waren, wurden bei 5 Kindern in der zweiten Therapiehälfte noch A-Streptokokken im Rachenabstrich gefunden. Gleichzeitig wurden bei 4 dieser 5 Patienten noch penicillinaseproduzierende Staphylokokken im Rachen isoliert.

Bei einem anderen Patienten mit Streptokokkenpharyngitis, bei dem gleichzeitig koagulasepositive Staphylokokken isoliert wurden, waren trotz intensiver oraler Penicillintherapie beide Keime nicht aus der Abstrichkultur zu entfernen. Erst der Einsatz von Erythromycin führte zum Therapieerfolg mit negativem Rachenabstrich.

Bei 12 weiteren Pharyngitispatienten, die trotz Penicillin G-Therapie noch positive Abstriche zeigten, wurden ebenfalls als mögliche Ursache penicillinaseproduzierende Staphylokokken festgestellt. Erst durch Oxacillin, einem penicillinasefesten Penicillin, erreichten die Untersucher bakteriologisch negative Abstriche bei diesen 12 Patienten.

Andere Autoren konnten keinen Einfluß von penicillinaseproduzierenden Staphylokokken auf den Erfolg einer Penicillinbehandlung bei Streptokokkenpharyngitis nachweisen.

7.2.15. Keimträger als Kontaktpersonen (67,85,90,95,97,99, 100,101,102,103,104)

Bei 1 463 untersuchten Kontaktpersonen wurde in 19,5 % der Fälle der gleiche Streptokokkentyp wie beim antibiotisch behandelten Pharyngitispatienten gefunden. Diese 285 Keimträger kamen folglich als mögliche Quelle einer Reinfektion für die Patienten in Frage.

Es ist deshalb verständlich, daß von 67 Patienten mit akuter Streptokokkenpharyngitis, die in ihrer Umgebung Keimträger als Kontaktpersonen hatten, nach Therapieabschluß bei 44,8 % wieder positive bakteriologische Abstriche gefunden wurden.

Dagegen waren die bakteriologischen Abstriche bei 531 Pharyngitispatienten, die in ihrer Umgebung keine positiven Keimträger hatten, nur in 11,4 % der Fälle (61/531) nach Therapieende wieder positiv.

8. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Als wesentliche Voraussetzung für eine adäquate Therapie der akuten Pharyngitis sollte der behandelnde Arzt anhand der anamnestischen Symptome, des klinischen Befundes und der Laboruntersuchungen die Diagnose der Streptokokkenpharyngitis stellen können.

Die Befunderhebungen Schluckschmerz, flächenhafte Rötung der Rachenschleimhaut und gegebenenfalls die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Fieber und Lymphomen am Hals sind bei sporadischen Fällen nicht zu einer ätiologischen Diagnose ausreichend. Hilfreich ist eine Leukozytenbestimmung, da ein Anstieg der neutrophilen Granulozyten auf über 10 000 / µl auf eine bakterielle Erkrankung hinweist, während virale Infektionen auch mit einer Leukopenie einhergehen können. Als direktes Zeichen für eine stattgefundene Infektion mit Streptokokken ist der Anstieg des Antistreptolysintiters zu werten, jedoch dient der ASL-Titer nur retrospektiv zur Sicherung der Diagnose Streptokokkenpharyngitis. Es erscheint somit nicht möglich, allein aufgrund klinischer Parameter die Diagnose Streptokokkenpharyngitis zu stellen.

Folglich ist zusätzlich eine bakteriologische Untersuchung des Rachenabstriches durchzuführen, denn erst der Erregernachweis ermöglicht eine wirksame und sinnvolle Behandlung (62, 112). Zugleich läßt sich dadurch der Therapieerfolg verläßlicher beurteilen.

Als mögliche Ursache für die beträchtlichen Unterschiede der Streptokokkeninzidenz bei Oropharyngitis kommen Lebensalter, Lebensgewohnheit, geographische Lage, unterschiedlicher Gebrauch von Antibiotika, aber auch die Art des Kulturverfahrens (Speichel, Rachenabstrich) und die Abstrichtechnik in Frage. Leider erlauben die Abstrichergebnisse auch keine sichere Aussage über die Ätiologie der Pharyngitis (75), denn unter den hämolysierenden Streptokokken sind nur jene der Gruppe A

für den Menschen pathogen. Es müßte folglich eine weitere Differenzierung der Streptokokken vorgenommen werden.

Außerdem werden auch bei Gesunden in sehr unterschiedlicher Häufigkeit (16 % - 95,2 %) hämolysierende A-Streptokokken im Rachenabstrich gefunden. Es wird sicher ein Teil der viralen Pharyngitiden bei diesen Streptokokkenträgern aufgrund des Abstrichergebnisses als Streptokokkenpharyngitis diagnostiziert und als solche behandelt. Ein weiterer Nachteil einer bakteriologischen Untersuchung ist die zeitliche und ökonomische Belastung, welche sich - gerade bei der Häufigkeit der Oropharyngitis - nicht gerade kostendämpfend auswirkt (106). Da auf die Abstrichergebnisse im günstigsten Fall auch noch 24 Stunden und länger gewartet werden muß, bewirkt dieser Zeitverlust zur Sicherung der Diagnose gleichzeitig eine Therapieverzögerung für den Patienten (116).

Eine Antibiotikatherapie der Streptokokkenpharyngitis verhilft dem Patienten rasch zu einer Besserung seines Zustandes. So verkürzen Antibiotika nicht nur die Dauer der Halsschmerzen und die Rötung und Schwellung der Rachenschleimhaut, sondern machen 61,8 % der Behandelten nach einem Tag schon fieberfrei gegenüber von nur 14,5 % bei einer unbehandelten Kontrollgruppe.

Verwendet man bakteriologische Untersuchungen des Rachenabstrichs als Parameter für den Erfolg einer Therapie, so erreicht auch hier die Antibiotikabehandlung der Streptokokkenpharyngitis bessere Ergebnisse. Diese Therapieform bewirkt bei durchschnittlich 81,2 % der Patienten negative bakteriologische Abstriche, wogegen eine Kontrollgruppe im Überwachungszeitraum nur in 29,9 % der Fälle negative Abstriche zeigt. Während bei den antibiotisch Behandelten die Anzahl der positiven Abstrichergebnisse sehr schnell nach Therapiebeginn abnimmt und am 4. Behandlungstag auf ca. 1 % zurückgegangen ist, zeigen noch über 85 % der unbehandelten Pharyngitispatienten zu diesem Zeitpunkt positive Abstriche.

Durch eine Antibiotikatherapie kann also die Ausbreitung von Streptokokkenerkrankungen vermindert werden, da die Zahl der möglichen Ansteckungsquellen deutlich gesenkt wird.
Nach Therapieabschluß steigt die Zahl der positiven Streptokokkenkulturen bei den antibiotisch Behandelten wieder leicht an, jedoch sind dies überwiegend Reinfektionen mit dem gleichen serologischen Typ. Diese bakteriologischen Rückfallereignisse treten zu 89 % in einem Zeitraum von 20 Tagen nach Therapieende auf, und die Personen zeigen in nur 61,1 % der Fälle erneut die klinische Symptomatik einer Pharyngitis. Da eine klinische Überwachung also bei etwa 40 % der Patienten nicht ausreicht, sollten bakteriologische Abstriche in einem Überwachungszeitraum von mindestens 20 Tagen durchgeführt werden.

Als mögliche Ursache für diese Reinfektionen, sowie für die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse in den Publikationen dürften unter anderem penicillinaseproduzierende Staphylokokken, das Vorhandensein der Tonsillen und das Auftreten relativ widerstandsfähiger Keime verantwortlich sein. Besonders häufig führt der M-Typ 12 - Streptococcus zu Therapiemißerfolgen. Eine Streptokokkentypisierung scheint deshalb nicht nur aus epidemiologischen Gründen sinnvoll zu sein.

Haben die Patienten zusätzlich zur Oropharyngitis auch noch eine Mischinfektion der oberen Luftwege, so ist der Behandlungserfolg auffällig geringer. Aber auch der Kontakt zu Keimträgern mit dem gleichen Streptokokkentyp führt zu schlechteren bakteriologischen Ergebnissen. So kommt es bei 44,8 % der Pharyngitispatienten, die in ihrer Umgebung Keimträger als Kontaktpersonen haben, zu bakteriologischen Rückfällen.

Bei der Rezidivbehandlung sind die Untersuchungsergebnisse aller verwendeten Antibiotika etwas schlechter, verglichen mit dem Resultat der Erstbehandlung.

Die Veränderungen des Antistreptolysintiters zeigen, daß bei unbehandelten Pharyngitispatienten eine stärkere Antikörperbildung gegen Streptokokkenantigene erfolgt.

Das Hauptgewicht der Publikationen liegt weniger auf der Beeinflussung der Grundkrankheit Pharyngitis als vielmehr auf den bakteriologischen Veränderungen unter Antibiotikatherapie, welche für die Verhinderung von Streptokokkennachkrankheiten ausschlaggebend sind. Für die Endocarditis, das rheumatische Fieber und die Nephritis als mögliche Nachkrankheiten ist jedoch der entzündliche Befall des lymphatischen Rachenringes mit Streptokokken Vorbedingung. Es kann sich aber im weiteren Verlauf einer akuten Oropharyngitis der Schwerpunkt der Entzündung auf die überwiegende Beteiligung des lymphatischen Gewebes verlagern, was eigentlich als Tonsillitis zu bezeichnen wäre. Besonders gefährdet sind Patienten mit stark steigendem ASL-Titer. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß nur in wenigen Untersuchungen von Streptokokkennachkrankheiten berichtet wird, zumal das Risiko einer solchen Komplikation bei unbehandelten Streptokokkeninfektionen nur etwa 0,14 % - 5 % beträgt (34, 110). Bemerkenswert ist, daß nur 14 % der Patienten, die eine Nachkrankheit entwickeln, wegen einer vorausgehenden Streptokokkeninfektion in ärztlicher Behandlung gewesen sind (38).

Bei der Auswahl der geeigneten Antibiotika sind prinzipiell die bakteriziden Beta-Laktam-Antibiotika vorzuziehen, denn besonders die Penicilline zeigen die wenigsten unerwünschten Nebenwirkungen. Wegen der höheren Kosten einer Cephalosporintherapie ist besonders das oral wirksame Phenoxymethylpenicillin Mittel der Wahl (111). Nur bei unzuverlässigen Patienten ist die intramuskuläre Injektion angezeigt; sonst ist die orale Therapie besser geeignet, insbesondere wenn die Patienten auf die Wichtigkeit der Einnahme der gesamten verordneten Dosis ausdrücklich hingewiesen werden. Vor allem bei Patienten mit akuter Pharyngitis wird häufig eine mißbräuchliche Selbstbehandlung mit Antibiotika und anderen Medikamenten beobachtet (23). Bei ausreichender Dosierung und frühzeitigem Therapiebeginn wird ein besonders gutes Therapieergebnis gefunden.

Im übrigen sind - wie bei jeder Antibiotikatherapie - die mögliche Schädigung der physiologischen Keimflora, die Gefahr einer Sensibilisierung und Resistenzentwicklung sowie eine eventuell mangelnde Antikörperproduktion zu bedenken.

Lincomycin und Clindamycin zeigen sehr gute bakteriologische Ergebnisse in der Behandlung der Streptokokkenpharyngitis, aber es treten häufiger unerwünschte Nebenwirkungen auf. Diese Substanzen sind besonders bei Penicillinallergie indiziert. Erythromycine sollen wegen der raschen Resistenzentwicklung vieler Keime nicht angewendet werden.

Nur bedingt zu empfehlen sind ferner Sulfonamide und Tetrazykline, die sowohl klinisch wie auch bakteriologisch bei der Streptokokkenpharyngitis nur mäßige Ergebnisse bewirken.

Da die überwiegende Zahl der Pharyngitiden virale Infektionen sind und hier keine kausale Therapie möglich ist, erübrigt sich eine Antibiotikatherapie. Jedoch sind Viren häufig Wegbereiter einer bakteriellen Sekundärinfektion, und deshalb sollte, sobald klinisch der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht, ein Rachenabstrich gemacht werden. Sind A-Streptokokken vorhanden, so sollte eine Antibiotikatherapie eingeleitet werden. Das gilt auch für die Mehrzahl der Patienten, die im Rahmen eines bakteriellen Racheninfektes eine Mitbeteiligung der Tonsillen, der Nasennebenhöhlen und der Mittelohrräume aufweisen (108). Auch wenn Streptokokkennachkrankheiten in der Familie und Umgebung vorkommen, sind Antibiotika indiziert, eventuell auch bei negativem Abstrichergebnis, denn die Rachenabstriche sind ein gutes Hilfsmittel, aber kein Ersatz für das klinische Urteilsvermögen des behandelnden Arztes (78).

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. W. Kley für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr.med. Dr.med.habil. J. Naujoks für die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Herrn Priv.Doz. Dr.Dr. W. Richter danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Frau A. Hafner, Mitarbeiterin im SFB 92, spreche ich für die fotographische Darstellung der Tabellen und Abbildungen meinen Dank aus.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 ALBAN, J.: Epicillin in the treatment of pharyngitis and otitis media.
Curr. Ther. Res. 16, 24-26, 1974

2 ALVARES, L.; MOSES, L.G.; NARMADA, R.; RAJU, V.B.:
A study of bacterial flora of upper respiratory tract in children and evaluation of demeclocycline in upper respiratory tract infections.
Indian Pediatr. 9, 673-680, 1972

3 AZIMI, P.H.; CRAMBLETT, H.G.; DEL ROSARIO, A.J.; KRONFOL, H.; HAYNES, R.E.; HILTY, M.D.: Cephalexin: Treatment of streptococcal pharyngitis.
Pediatric Pharmacology and Therapeutics 80, 1042-1045, 1972

4 BASS, J.W.: Penicillin treatment of streptococcal Pharyngitis.
JAMA 224, 1038, 1973

5 BASS, J.W.; CRAST, F.W.; KNOWLES, C.R.; ONUFER, C.N.:
Streptococcal pharyngitis in children.
A comparison of four treatment schedules with intramuscular Penicillin G Benzathine.
JAMA 235, 1112-1116, 1976

6 BOWEN-DAVIES, A.: Pharyngitis - acute and chronic, in: Diseases of the ear, nose and throat (Hrsg. BALLANTYNE, J.; GROVES, J.).
Butterworths, London 1971, Volume 4, 3. edition

7 BRADEN, B.; COLMORE, J.P.; CUMMINGS, M.M.: Experience with a new sulfonamide in the treatment of streptococcal pharyngitis.
Antimicrobial Agents Annual 54-57, Sp. 2-3, 1960

8 BREESE, B.B.: Treatment of beta hemolytic streptococcic infections in the home.
Relative value of available methods.
JAMA 152, 10-15, 1953

9 BREESE, B.B.; DISNEY, F.A.: A comparison of intramuscular and oral benzathine penicillin G in the treatment of streptococcal infections of children.
J. Pediatr. 51, 157-163, 1957

10 BREESE, B.B.; DISNEY, F.A.; TALPEY, W.B.: Penicillin in streptococcal infections.
Am. J. Dis. Child 110, 125-130, 1965

11 BREESE, B.B.; DISNEY, F.A.; TALPEY, W.B.:
Beta-hemolytic streptococcal illness.
Am. J. Dis. Child 112, 21-27, 1966

12 BREESE, B.B.; DISNEY, F.A.; TALPEY, W.B.; GREEN, J.:
Beta-hemolytic streptococcal infection.
Comparison of Penicillin and Lincomycin in the treatment of recurrent infections or the carrier state.
Am. J. Dis. Child 117, 147-152, 1969

13 BREESE, B.B.; DISNEY, F.A., TALPEY, W.B.; GREEN, J.L.:
Treatment of streptococcal pharyngitis with Amoxicillin.
J. Infect. Dis. 129, Suppl. 178-180, 1974

14 BREESE, B.B.; DISNEY, F.A.; TALPEY, W.; GREEN, J.L.; TOBIN, J.:
Streptococcal infections in children.
Comparison of the therapeutic effectiveness of Erythromycin administered twice daily with Erythromycin, Penicillin Phenoxymethyl, and Clindamycin administered three times daily.
Am. J. Dis. Child 128, 457-460, 1974

15 BREUNINGER, H.: Medikamentöse Therapie der Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten.
Thieme, Stuttgart 1974, 3. Aufl.

16 BRUCKER, J.; MASSART, F., GUÉRIN, J.; CHAIX, G.; CHEVALIER, J.G.; HANNEQUIN, M.: Place du Clamoxyl (Amoxicilline) en O.-R.-L. et Stomatologie à partir d'une étude clinique portant sur 90 observations.
Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. 92, 151-158 1975

17 BRUMFITT, W.; SLATER, J.D.H.: Treatment of acute sore throat with penicillin (a controlled trial in young soldiers).
LANCET 8-11, 1957

18 BRUNS, W.: Antibiotika and Chemotherapie - Anti-infektiöse Therapie,
in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg. FORTH, W.; HENSCHLER, D.; RUMMEL, W.).
Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich 1977

19 BUTZLER, J.P.: Activity of Doxycycline against respiratory pathogens.
Chemotherapy 21, Suppl. 1, 116-120, 1975

20 CALLOWAY, N.O.; KUJAK, R.J.: The pharyngeal flora of aged patients: effect of a penicillin (sodium nafcillin) administered orally.
J. Am. Geriat. Soc. 14, 1261-1264, 1966

21 CASADO, M.J.: Doxycycline in respiratory tract infections. Report of a retrospective study in Spain during the Winter 1972-1973.
Chemotherapy 21, Suppl. 1, 76-90, 1975

22 CHERNACK, W.J.; LEIDY, G.; ASNES, R.S.; GREBIN, B.; SPRUNT, K.: Comparison of oral clindamycin to oral and intramuscular (Benzathine) penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis.
Curr. Ther. Res. 19, 11-19, 1976

23 CHRETIE, J.H., McGARVEY, M.; DeSTWOLINSKI, A.; ESSWEIN, J.G.: Abuse of Antibiotics. A study of patients attending a University Clinic.
Arch. Intern. Med. 135, 1063-1065, 1975

24 CLARKE, A.J.; WILSON, I.: Cephradine in general practice.
Br. J. Clin. Pract. 28, 253-255, 1974

25 COLCHER, I.S.; BASS, J.W.: Penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. A comparison of schedules and the role of specific counseling.
JAMA 222, 657-659, 1972

26 COPE, J.B.; REDYS, J.J.; RANDOLPH, M.F.: A comparison of two streptococcal antibody levels in posttreatment carriers of group A streptococci.
Clin. Pediatr. (Phila) 15, 1120-1122, 1976

27 DENNY, F.W.; WANNAMAKER, L.W.; HAHN, E.O.: Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis.
Pediatrics 11, 7-14, 1953

28 DERRICK, C.W.; DILLON, H.C.: Erythromycin therapy for streptococcal pharyngitis.
Am. J. Dis. Child 130, 175-178, 1976

29 EDMOND, E.W.; CRAMBLETT, H.G.; SIEWERS, C.M.F.: Comparison of efficacy of phenoxymethyl penicillin and buffered penicillin G in treatment of streptococcal pharyngitis.
Pediatric Pharmacology and Therapeutics 68, 442-447, 1966

29a ERDMANN, G.: Erkältungskrankheiten im Kindesalter - Infekte der Luftwege.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1973

30 FRANK, P.F.; MILLER, L.F.: Antagonistic effect of a penicillinase-producing staphylococcus on penicillin therapy of a streptococcal throat infection.
Am. J. Med. Sci. 243, 582-585, 1962

31 GÉRARD, M.; DETEMMERMAN, P.: Notre experience clinique de la penicilline V dosée A 1.000.000 U.I. en O.R.L.
Brux. Med. 54, 659-661, 1974

32 GERMER, W.D.: Übertragbare Krankheiten,
in: Lehrbuch der Inneren Medizin
(Hrsg. GROSS, R.; SCHÖLMERICH, P.)
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1977, 5. Aufl.

33 GLEZEN, W.P.; CLYDE, W.A.; SENIOR, R.J.; SHEAFFER, C.I.;
DENNY, F.W.: Group A streptococci, mycoplasmas, and
viruses associated with acute pharyngitis.
JAMA 202, 455-460, 1967

34 GOSLINGS, W.R.O.; VALKENBURG, H.A.; BOTS, A.W.; LORRIER,
J.C.: Attack rates of streptococcal pharyngitis,
rheumatic fever and glomerulonephritis in the
general population. I. A controlled pilot study of
streptococcal pharyngitis in one village.
N. Engl. J. Med. 268, 687-694, 1963

35 GREEN, J.L.; RAY, S.P.; CHARNEY, E.: Recurrence rate of
streptococcal pharyngitis related to oral penicillin.
J. Pediat. (St. Louis) 75, 292-294, 1969

36 HAIGHT, T.H.: Erythromycin therapy of respiratory infections.
I. Controlled strumes on the comparative efficacy of
erythromycin and penicillin in Scarlet Fever.
J. Lab. Clin. Med. 43, 15-30, 1954

37 HARTMANN, F.; DEICHER, H.: Bindegewebe,
in: Klinische Pathophysiologie (Hrsg. SIEGENTHALER, W.)
Thieme Verlag Stuttgart 1973, 2. Aufl.

38 HAVERKORN, M.J., VALKENBURG, H.A.; GOSLINGS, W.R.O.:
Streptococcal pharyngitis in the general population.
I. A controlled study of streptococcal pharyngitis
and its complications in the Netherlands.
J. Infect. Dis. 124, 339-347, 1971

39 HERNANDEZ ILLESCAS, J.H.; GALLEGOS SANTANA, M.: El uso de
la lincomicina en pacientes hospitalizados.
Prensa. Med. Mex. 36, 354-357, 1971

40 HERZ, G.; GFELLER, J.: Vibramycin in Paediatrics.
An evaluation of the onset of action and efficacy.
Chemotherapy 21, Suppl. 1, 58-67, 1975

41 HÖNEMANN, G.; WALTHER, H.; MEYER, F.P.: Zur Problematik
der ambulanten Pharmakotherapie. 3. Beitrag zur Thera-
pie der akuten Tonsillitis und Viruspharyngitis.
Z. Ärztliche Fortbildung (Jena) 66, 593-598, 1972

42 HOUSER, H.B.; ECKHARDT, G.C.; HAHN, E.O.; DENNY, F.W.:
Effect of aureomycin treatment of streptococcal sore
throat on the streptococcal carrier state, the
immunologic response of the host, and the indidence
of acute rheumatic fever.
Pediatrics 12, 593-606, 1953

43 HOWIE, V.M.; PLOUSSARD, J.H.: Treatment of group A streptococcal pharyngitis in children.
Am. J. Dis. Child 121, 477-480, 1971

44 HOWIE, V.M.; PLOUSSARD, J.H.: Compliance dose-response relationships in streptococcal pharyngitis.
Am. J. Dis. Child. 123, 18-25, 1972

45 HUGHES, W.T.; COLLIER, R.N.: Streptococcal pharyngitis: evaluation of erythromycin, erythromycin-sulfas, and sulfamethoxazole (possible antagonism between erythromycin and sulfas).
Am. J. Dis. Child. 118, 700-707, 1969

46 JACKSON, H.; COOPER, J.; MELLINGER, W.J.; OLSEN, A.R.: Group A ß-hemolytic streptococcal pharyngitis-results of treatment with lincomycin.
JAMA 194, 1189-1192, 1965

47 KAISER, P.: Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde,
Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1961, 10. Aufl.

48 KAPLAN, E.L.; TOP, F.H.; DUDDING, B.A., WANNAMAKER, L.W.: Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child.
J. Infect. Dis. 123, 490-501, 1971

49 KERSTAN, J.; WOLF, H.: Therapeutische Erfahrung mit Trimethoprim und Sulfamethoxazol bei Infektionen im Säuglings- und Kindesalter.
Klin. Pädiat. 184, 467-473, 1972

50 KRASNER, E.B.: Infected throats in children - treatment with clindamycin.
Br. J. Clin. Pract. 29, 155-156, 1975

51 KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Thieme, Stuttgart 1976, 7. Aufl.

52 KUTTNER, A.G., KRUMWIEDE, E.: Observations on the epidemiology of streptococcal pharyngitis and the relation of streptococcal carriers to the occurrence of outbreaks.
J. Clin. Invest. 23, 139-150, 1944

53 LEIDERMAN, E.; STOWE, F.R.; MOGABGAB, W.J.: Cephaloglycin and Cephalexin in beta-hemolytic streptococcal pharyngitis.
Clin. Med. 77, 27-32, 1970

54 LESTER, R.L.; HOWIE, V.M.; PLOUSSARD, J.H.: Treatment of streptococcal pharyngitis with different antibiotic regimens.
Clin. Pediatr. (Phila) 13, 239-242, 1974

55 LEVENSON, D.: Letter: Erythromycin estolate.
JAMA 227, 204-205, 1974

56 LEVINE, M.K.; BERMAN, J.D.: A comparison of clindamycin and erythromycin in beta-hemolytic streptococcal infections.
J. Med. Assoc. GA 61, 108-111, 1972

57 LOEBELL, H.; ECKEL, W.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.
Barth, Leipzig 1970, 6. Aufl.

58 LOGE, J.P.; KILBOURNE, E.D.: Penicillin treatment of streptococcal pharyngitis.
Ann. Int. Med. 29, 698-714, 1948

59 LUITSE, S.; FRANSSEN, R.M.; HOGENBOOM, R.M.; HENGEVELD, W.L.: Treatment of acute respiratory tract infections with doxycycline in general practice.
Chemotherapy 21, Suppl. 1, 136-142, 1975

60 LUNZER, M.R.; HUANG, S.N.; WARD, K.M.; SHERLOCK, S.: Jaundice due to erythromycin estolate.
Gastroenterology 58, 1284-1291, 1975

61 MAURER, H.: Entzündungen des Rachens,
in: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Praxis und Klinik (Hrsg. BERENDES, J., R. LINK, F. ZÖLLER)
Thieme, Stuttgart 1978, Bd. 3, 2. Aufl.

62 McENERY, J.T.: Use and misuse of antibiotics in treating children.
Postgrad. Med. 55, 161-165, 1974

63 McLEAY, A.; COOKE, P.: Estolate and stearate forms of erythromycin in beta-hemolytic streptococcal pharyngitis.
Med. J. Aust. 1, 213-214, 1973

64 MERENSTEIN, J.H.; K.D. ROGERS: Streptococcal pharyngitis.
JAMA 227, 1278-1282, 1974

65 MOFFET, H.L., SIEGEL, A.C.; DOYLE, H.K.: Nonstreptococcal pharyngitis.
J. Pediat. 73, 51-60, 1968

66 MOGABGAB, W.J.: Comparison of cephradine and cephalexin in the treatment of respiratory and urinary tract infections.
Curr. Ther. Res. 19, 421-432, 1976

67 MOHLER, D.N.; WALLIN, D.G.; DREYFUS, E.G.; BAKST, H.J.: Studies in the home treatment of streptococcal disease. II. A comparison of the efficacy of oral administration of penicillin and intramuscular injection of benzathine penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis.
N. Engl. J. Med. 254, 45-50, 1956

68 MURRAY, C.; ANDERSON, V.; MACKIE, R.N.; PORTER, I.A.: Sore throat in the young adult.
Br. J. Clin. Pract. 28, 383-385, 1974

69 NEU, H.C.: Summary of the symposium on amoxicillin.
J. Infect. Dis. 129, Suppl.: S 272-274, 1974

70 O'CONNEL, C.J.; HOFFMAN, P.F.: Sulfamethoxazole therapy of streptococcal pharyngitis.
Curr. Ther. Res. 10, 63-69, 1968

71 O'CONNEL, C.J.; HOFFMAN, P.F.: Oral penicillin in streptococcal pharyngitis.
N. Y. St. J. Med. 699, 2667-2668, 1969

72 O'GRADY, F.W.; LAMBERT, H.P.; BEGENT, R.H.: Sensible prescribing. III. Acute otitis media and sore throat.
Practitioner 214, 421-427, 1975

73 PAR'CI'C-MATARUGA, N.: Extencillin u therapiji streptokoknih faringitisa. (Extencillin in the treatment of streptococcal pharyngitis).
Med. Pregl. 24, 273-276, 1971

74 PESTEL, M.: Doxycycline in the treatment of respiratory tract infections. Results of a pan-european multicentre trial.
Chemotherapy 21, Suppl. 1, 91-108, 1975

75 PETER, G., SMITH, A.L.: Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (Part 2).
N. Engl. J. Med. 297, 365-370, 1977

76 PHIBBS, B.: Penicillin for streptococcal pharyngitis.
JAMA 223, 801-812, 1973

77 QUICK, C.A.: Comparison of penicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of ear, nose and throat infections.
Can. Med. Assoc. J. 112, 83-86, 1975

78 QUICK, C.A.; WAGNER, D.: Trimethoprim-Sulfamethoxazole in the treatment of infections of the ears, nose, and throat.
J. Infect. Dis. 128, Suppl.: 696-700, 1973

79 QUINN, R.W.: The positive throat culture, what does it mean?
Sth. med. J. 67, 1009-1011, 1974

80 RABINOVITCH, M.; MACKENZIE, R.; BRAZEAU, M.; MARKS, M.I.: Treatment of streptococcal pharyngitis. I. Clinical evaluation. Can. Med. Assoc. J. 108, 1271-1274, 1973

81 RANDOLPH, M.F.; REDYS, J.J.; MORRIS, K.E.: Streptococcal pharyngitis: Posttreatment carrier prevalence and clinical relapse in children treated with clindamycin palmitate or phenoxymethyl penicillin. Clin. Pediatr. (Phila) 14, 119-122, 1975

82 RANDOLPH, M.F.; REDYS, J.J.; HIBBARD, E.W.: Streptococcal pharyngitis. Part III: Streptococcal recurrence rates following therapy with penicillin or with clindamycin. Del Med. J. 42, 87-92, 1970

83 ROBERTSON, A.A.: Ampicillin for sore throat. Br. Med. J. 2, 614, 1973

84 ROBERTSON, A.A.: Ampicillin for sore throat. Br. Med. J. 3, 352, 1973

85 ROSENSTEIN, B.J.; MARKOWITZ, M.; GOLDSTEIN, E.; KRAMER, I.: Factors involved in treatment failures following oral penicillin therapy of streptococcal pharyngitis. J. Pediat. (St. Louis) 73, 513-520, 1968

86 ROSS, P.W.: Bacteriological monitoring in penicillin treatment of streptococcal sore throat. J. Hyg. (Camb) 69, 355-360, 1971

87 RYAN, D.C.; DREHER, G.H.; HURST, J.A.: Estolate and stearate forms of erythromycin in the treatment of acute beta haemolytic streptococcal pharyngitis. Med. J. Aust. 1, 20-21, 1973

88 SCHAFFER, L.; FINKELSTEIN, J.; HOHN, A.; DJERASSI, I.: Lincomycin - a new antibiotic. Studies in children carrying ß-hemolytic streptococci in association with acute pharyngitis, tonsillitis, or both. Clin. Pediatr. 2, 642-645, 1963

89 SCHALET, N.; REEN, B.M.; HOUSER, H.B.: A comparison of penicillin G and penicillin V in treatment of streptococcal sore throat. Am. J. Med. Sci. 253, 183-188, 1958

90 SHAPERA, R.M.; HABLE, K.A.; MATSEN, J.M.: Erythromycin therapy twice daily for streptococcal pharyngitis. Controlled comparison with erythromycin or penicillin Phenoxymethyl four times daily or penicillin G Benzathine. JAMA 226, 531-535, 1973

91 SHEPARD, K.S.: Penicillin for 'penicillin-allergic' children.
Am. Fam. Physician. 4, 85-88, 1971

92 SIEGEL, A.C., JOHNSON, E.E., STOLLERMAN, G.H.:
Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population.
1. Factors related to the attack rate of rheumatic fever.
N. Engl. J. Med. 265, 559-566, 1961

93 SIMON, H.J.; SAKAI, W.: Staphylococcal antagonism to penicillin-G therapy of hemolytic streptococcal pharyngeal infection. Effect of Oxacillin.
Pediatrics 31, 463-469, 1963

94 SINANIAN, R.; RUOFF, G.; PANZER, J.; ATKINSON, W.:
Streptococcal pharyngitis: A comparison of the eradication of the organism by 5- and 10-day antibiotic therapy.
Curr. Ther. Res. 14, 716-720, 1972

95 STILLERMAN, M.: Comparison of cephaloglycin and penicillin in streptococcal pharyngitis.
Clin. Pharmacol. Ther. 11, 205-213, 1970

96 STILLERMAN, M.; BERNSTEIN, S.H.: Streptococcal pharyngitis. Evaluation of clinical syndromes in diagnosis.
Am. J. Dis. Child. 101, 476-489, 1961

97 STILLERMAN, M.; BERNSTEIN, S.H.: Streptococcal Pharyngitis therapy.
Am. J. Dis. Child.107, 35-46, 1964

98 STILLERMAN, M.; BERNSTEIN, S.H.; SMITH, M.;
GORVOY, J.D.: Erythromycin propionate and potassium penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis.
Pediatrics 31, 22-28, 1963

99 STILLERMAN, M.; BERNSTEIN, S.H.; SMITH, M.;
GITTELSON, S.B.; KARELITZ, S.: Antibiotics in the treatment of beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: Factors influencing the results.
Pediatrics 25, 27-34, 1960

100 STILLERMAN, M.; ISENBERG, H.D.: Streptococcal pharyngitis therapy: Comparison of cyclacillin, cephalexin, and potassium penicillin V.
Antimicrob. Agents Chemother. 10, 270-276, 1970

101 STILLERMAN, M.; ISENBERG, H.D.; BERNSTEIN, S.H.:
Cloxacillin in streptococcal pharyngitis.
Primary treatment and retreatment.
Am. J. Dis. Child. 112, 408-411, 1966

102 STILLERMAN, M.; ISENBERG, H.D.; FACKLAM, R.R.: Streptococcal pharyngitis therapy: Comparison of clindamycin palmitate and potassium phenoxymethyl penicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 4, 514-20, 1973

103 STILLERMAN, M.; ISENBERG, H.D.; FACKLAM, R.R.: Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: Comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin.
J. Infect. Dis. 129, Suppl.: S 169-177, 1974

104 STILLERMAN, M.; ISENBERG, H.D.; MOODY, M: Streptococcal pharyngitis therapy. Comparison of cephalexin, phenoxymethyl, Penicillin, and ampicillin.
Am. J. Dis. Child. 123, 457-461, 1972

105 STOKES, E.J.: Ampicillin for sore throat.
Br. Med. J. 3, 110, 1973

106 TOMPKINS, R.K.; BURNES, D.C.; CABLE, W.E.: The cost-effectiveness of acute rheumatic fever prevention.
Clin. Res. 23, 441, 1975

107 TRICKETT, P.C.; DINEEN, P.; MOGABGAB, W.: Clinical experience: Respiratory tract. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus penicillin G in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis and tonsillitis.
J. Infect. Dis. 128, Suppl.: 693-695, 1973

108 TUBBS, H.A.: Letter: Prescription for "sore throat".
JAMA 229, 137, 1974

109 VALKENBURG, H.A; GOSLINGS, W.R.O.; BOTS, A.W.; MOOR, C.E.; LORRIER, J.C.: Attack rate of streptococcal pharyngitis rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. II. The epidemiology of streptococcal pharyngitis in one village during a two-year period.
N. Engl. J. Med. 268, 694-701, 1963

110 VALKENBURG, H.A.; HAVERKORN, M.J.; GOSLINGS, W.R.O.; LORRIER, J.C., MOOR, C.E., MAXTED, W.R.: Streptococcal pharyngitis in the general population.
II. The attack rate of rheumatic fever and acute glomerulonephritis in patients not treated with penicillin.
J. Infect. Dis. 124, 348-358, 1971

111 WALKER, A.R.: Treatment of streptococcal pharyngitis.
J. Pediatr. 82, 170-171, 1973

112 WANNAMAKER, L.W.: A penicillin shot without culturing the child's throat.
JAMA 235, 913-914, 1976

113 WERNER, H.: Medizinische Mikrobiologie und Chemotherapie. Deutscher Ärzte Verlag 1975

114 WILLIAMS, R.E.: Relation of antibiotic treatment to natural response to infection. J. R. Coll. Physicians Lond. 6, 147-150, 1972

115 WISE, P.J.; NEU, H.C.: Experience with amoxicillin: An overall summary of clinical trials in the united states. J. Infect. Dis. 129, Suppl.: S 266-271, 1974

116 ZUCKER, H.S.: Letter: Clindamycin and Lincomycin. N. Y. State J. Med. 73, 2811, 1973

L E B E N S L A U F

Am 27. August 1952 wurde ich als drittes Kind von Rudolf Messner und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Bauer, in Coburg geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in meiner Geburtsstadt. Am naturwissenschaftlichen Gymnasium Ernestinum in Coburg legte ich im Juni 1971 das Abitur ab.

Vom 1.7.1971 bis 31.12.1972 leistete ich meinen Wehrdienst im Sanitätsdienst der Bundeswehr.

Im Wintersemester 1972/73 studierte ich an der Universität Erlangen - Nürnberg Chemie, und im Sommersemester 1973 begann ich mein Studium der Medizin an der Universität Würzburg.

Hier bestand ich am 15.10.1979 den schriftlichen Teil und am 23.10.1979 den mündlichen Teil der Ärztlichen Prüfung. Die Approbation zum Arzt wurde mir am 7. November 1979 erteilt.

Seit 1.12.1979 bin ich als Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Gerolzhofen in der Chirurgie tätig.

Würzburg, den 24. Januar 1980

Reinhold Messner

Druckerei A. Staudenraus Würzburg